

Alexandru Cașcaval

# COMPUSI ORGANICI MEZOIONICI

Editura Universității «Al. I. Cuza»  
Iași • 1995





Alexandru Cașcaval

# COMPUȘI ORGANICI MEZOIONICI

---

SIDNONE  
MÜNCHNONE  
IAȘINONE

Libitei mele  
1995/1996  
2002

Editura Universității «Al. I. Cuza»  
Iași • 1995

## CUPRINS

PREFAȚĂ .....	7
INTRODUCERE .....	9
I. SIDNONE .....	15
I.1. Sinteza sidnonelor .....	15
I.2. Structura sidnonelor .....	20
I.3. Proprietăți fizice .....	30
I.4. Proprietăți chimice .....	32
I.4.1. Reacția de hidroliză .....	33
I.4.2. Reacția de piroliză .....	34
I.4.3. Reacții de substituție .....	35
I.4.4. Reacții de aditie .....	39
I.5. Compuși înrudiți cu sidnonele: izosidnone, sidnonimine ..	64
I.6. Sidnone și sidnonimine cu activitatea farmacologică ....	85
II. MÜNCHNONE .....	89
II.1. Sinteza münchnonelor .....	89
II.2. Proprietăți fizice .....	99
II.3. Proprietăți chimice .....	101
II.3.1. Termoliza münchnonelor .....	101
II.3.2. Autooxidarea .....	104
II.3.3. Reacția cu compuși protici de la tipul HA .....	106
II.3.4. Reacții de cicloadiție cu dipolarofili cu triplă legătură .....	107
II.3.5. Reacții de cicloadiție cu dipolarofili cu dublă legătură .....	113*
II.4. Compuși înrudiți cu münchnonele: izomünchnone, tioizomünchnone .....	135
II.4.1. Izomünchnone .....	135
II.4.2. Tioizomünchnone .....	152



III. IAȘINONE .....	173
IV. ALȚI COMPUȘI MEZOIONICI CONȚINÎND SULF .....	185
IV.1. 1,3-Ditiol-4-one mezoionice .....	185
IV.2. 1,3-Oxatiol-4-one mezoionice .....	195
POSTFAȚĂ .....	198
BIBLIOGRAFIE .....	200



## PREFAȚĂ

Chimia organică este, în mare măsură, considerată și o chimie a heterociclorilor; sînt manuale și lucrări monografice de mii de pagini care cuprind studiul compușilor naturali sau de sinteză conținînd alături de carbon și hidrogen și alte elemente „organogene” cum sînt oxigenul, azotul, sulfurul, fosforul etc. Se estimează în prezent că, peste 70% dintre toate lucrările originale publicate în literatura chimică, conțin contribuții legate de compușii heterociclici. Mai mult de 50% din compușii izolați și caracterizați din punct de vedere fizico-chimic proveniți din celula vegetală sau animală iar medicamentele într-un procent de peste 50% sînt de asemenea compuși heterociclici.

Chimia, care reprezintă o știință „a tot ce ne înconjoară”, progresează nelimitat și nebănuit de mult în zilele noastre, prin descoperiri care au la bază instinctul de a căuta „noul” prin curiozitatea minții omului. Sinteza chimică reprezintă în același timp și ultima artă liberă care contribuie prin actul creației noilor compuși organici „oriunde și oricînd” la bunăstarea omenirii.

Acestea sînt cîteva din ideile care au stat la baza încercării mele de a reanaliza o prezentare monografică a compușilor mezoionici organici.

Triumful sintezei organice, raționalizată în deceniul al 7-lea al secolului nostru de către WOODWARD și HOFFMANN prin recunoscuta lor „regulă de conservare a simetriei orbitalilor” și devenită logică prin „analiza retrosintetică” a lui COREY, nu face excepție pentru studiile din categoria compușilor la care mă refer. Sintezele organice au atins un nivel extraordinar de complicat datorită progreselor realizate prin formularea mecanismelor electronice de reacție, introducerea analizei conformaționale și prin dezvoltarea metodelor spectroscopice de analiză structurală.



Monografia prezentă constituie o trecere în revistă a studiilor asupra compușilor mezoionici, compuși heterociclici de sinteză descoperiți în deceniul al 4-lea al secolului nostru, insistând asupra utilizării lor la prepararea unor compuși poliheterociclici.

Consider că lucrarea poate interesa pe chimiști organicieni sinteziști care se preocupă de „construirea” unor „arhitecturi moleculare” complexe; aş fi bucuros dacă consultarea ei ar putea stimula noi idei pentru cercetări în acest domeniu incitant.

Doresc să mulțumesc Editurii Universității «Al. I. Cuza» Iași pentru cooperarea splendidă la apariția acestei cărți. Sînt recunoscător tuturor colegilor, studenților, doctoranzilor, care, folosind acest material, îi vor remarca realizările dar și nerealizările.

Iași, 30.01.1995

Autorul,

Alexandru Cașcaval



## INTRODUCERE

În chimia organică se întâlnesc frecvent adjective, care, pentru un inițiat, reprezintă caracteristici proprii hidrocarburilor sau hidrocarburilor funcționalizate; dintre acestea menționăm „saturat”, „nesaturat”, „aromatic” și mult mai recent „mezoionic”. Dacă primele trei sînt familiare în prezent pentru majoritatea specialiștilor din comunitatea organicienilor și nu numai, termenul ultim necesită o prezentare mai amănunțită deoarece a fost inventat în anul 1949 de trei cercetători englezi de la Universitatea Bristol<sup>1</sup> fiind așadar mult mai nou. Domeniul compușilor organici mezoionici s-a dovedit în acești 45 ani un extrem de rodnic capitol din chimia compușilor heterociclici descoperindu-se noi sisteme și mai ales noi reacții chimice ale acestora. Capacitatea compușilor mezoionici de a participa la reacțiile de cicloadiție 1,3-dipolare s-a dovedit de mare interes nu doar din punct de vedere teoretic ci și din punct de vedere al sintetizării unui număr considerabil de compuși heterociclici dificil de preparat pe alte căi.

Variația structurală a compușilor cu caracter mezoionic a atras atenția farmacologilor care, mai ales sub forma de brevete, au revendicat diferite activități biologice. În anul 1967 a apărut o lucrare de referință în acest sens<sup>2</sup> în care, comparîndu-se relația structură-activitate dintre compușii mezoionici și aminoacizii esențiali vieții, se prezintă argumente în favoarea activității antibacteriene, antifungice, analgezice, antiinflamatoare, coccidiosatice, hipotensive diuretice, insecticide, hepatotoxice și anticanceroase, domeniul compușilor mezoionici reprezentînd un veritabil potențial pentru sinteza compușilor de interes în chimioterapie.

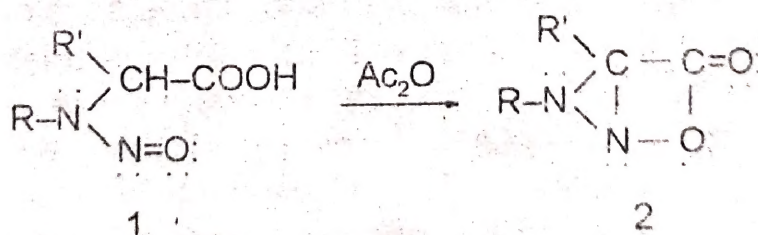
Dacă atunci cînd ne referim la compușii organici cu caracter aromatic nu înțelegem doar aroma plăcută a unor substanțe, nu doar



sensul literar de parfumat al cuvîntului atribuit benzenului și derivaților lui, tot astfel cînd întîlnim termenul de compus mezoionic ne vom aștepta la proprietăți care nu pot fi explicitate doar prin etimologia cuvîntului de mai sus. „Regula sextetului valențelor potențiale sau parțiale” propusă încă din anul 1890 (Bamberger) și reluată în 1920 (Armit și Robinson) și certificată prin calcul matematic în 1927 (Huckel) a devenit regula „magică” cu ajutorul căreia se poate explica comportarea deosebită a compușilor aromatici. Teoria rezonanței introdusă în chimia organică prin aplicarea mecanicii cuantice la descrierea mișcării electronilor și a formării legăturilor chimice utilizează structuri „limită” care diferă doar prin „aranjarea electronilor” în sisteme conjugate aciclice sau ciclice care la rîndul lor pot fi izociclice sau heterociclice. Definim compus aromatic ciclul care posedă o mare energie de rezonanță și în care toți atomii participă la asigurarea unei conjugări neîntrerupte. Pentru compușii mezoionici majoritatea conceptelor de mai sus se regăsesc așa cum vom vedea în continuare.

Un compus organic se definește ca fiind *mezoionic* dacă este compus hetrociclic pentaatomic care nu poate fi reprezentat în mod satisfăcător printr-o formulă structurală (care posedă doar legături covalente sau doar structuri dipolare) unică avînd în același timp un sextet de electroni aparținînd celor cinci atomi ai ciclului.

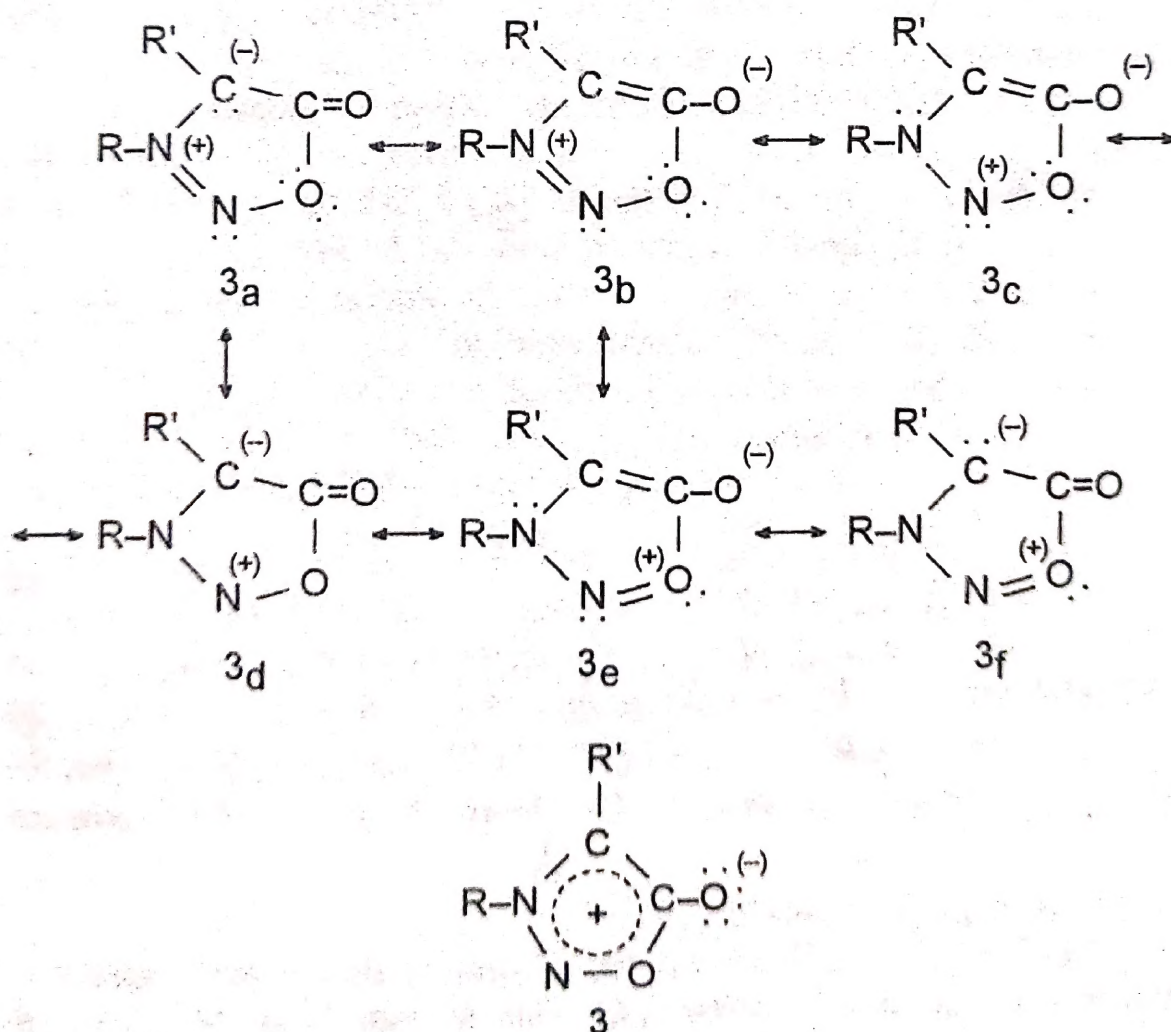
În 1935<sup>3</sup> J. Campbell EARL și Alan MACKEY au tratat N-nitroz-N-alchil- sau N-aril-aminoacizii (1) cu anhidrida acetică și au atribuit produșilor cristalini rezultați structura biciclică (2):



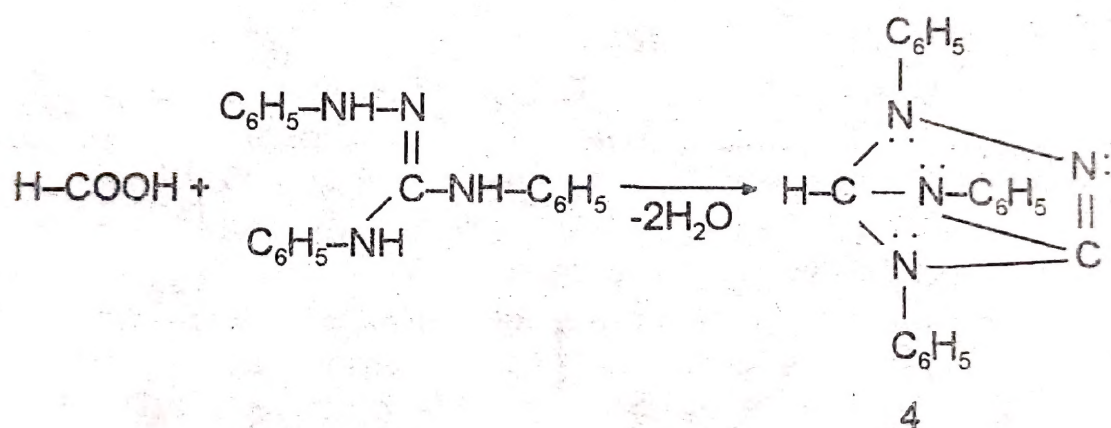
Dacă structura biciclică s-a dovedit a nu fi confirmată de proprietățile fizico-chimice, denumirea de SIDNONE propusă în 1946<sup>4</sup> de către R.A.Eade și J.C.Earl a rămas în literatura chimiei organice ca o onorare a orașului Sydney din Australia în universitatea căruia substanțele de mai sus au fost sintetizate.



În legătură cu denumirea de SIDNONĂ menționăm că utilizarea denumirii orașelor, țărilor chiar reprezintă modalitatea de a dovedi universalitatea chimiei, faptul că practicanții acesteia lucrează peste tot în lume: sinteza unor medicamente care să trateze dizenteria și salmoneloza (la porcine) se realizează la firma Pfizer prin „*reacția Beirut*”, produsul activ fiind denumit *Mecadox*, „*srilankine*” este numele atribuit unui alcaloid extras din plantele care cresc în „țara strălucitoare” cum se denumește în prezent fostul Ceylon *Sri Lanka*. „*Puntarenine*” este denumirea unui alcaloid izolat din plantele care cresc lângă orașul Punta Arenas din Chile, „*Istanbulamine*” – alcaloid colectat din plantele Anatoliei de vest din Turcia iar „*Pakistanine*” – alcaloid izolat din plante colectate din regiunea de nord a Pakistanului<sup>5</sup>.



Așa cum am arătat mai înainte, *W.D.Ollis* și profesorul său *Wilson Baker* împreună cu *V.D.Poole*<sup>1</sup> au arătat că **SIDNONELE** (2) nu pot fi reprezentate din punct de vedere structural printr-o singură formulă clasică propusă de către cercetătorii australieni; ei au propus termenul de *MEZOIONIC* spre a justifica momentul de dipol extrem de mare atribuind structuri monociclice fără punte în acord cu propunerea lui *A.Schönberg*<sup>6</sup> privind structura unui mezoimer (3) al structurilor limitată ( $3_{a-f}$ ) pentru **NITRONA** lui Busch preparată încă din secolul trecut<sup>7</sup> prin condensarea trifenil-aminoguanidinei cu acidul formic și pentru care autorul propusese structura endo-iminică biciclică (4); această structură încalcă regula stereochemică a lui Bredt după care *nu pot fi stabili compuși organici cu punte dacă atomul de carbon „cap de punte” nu are hibridizare de tip  $sp^3$* .



**NITRONA** lui Busch

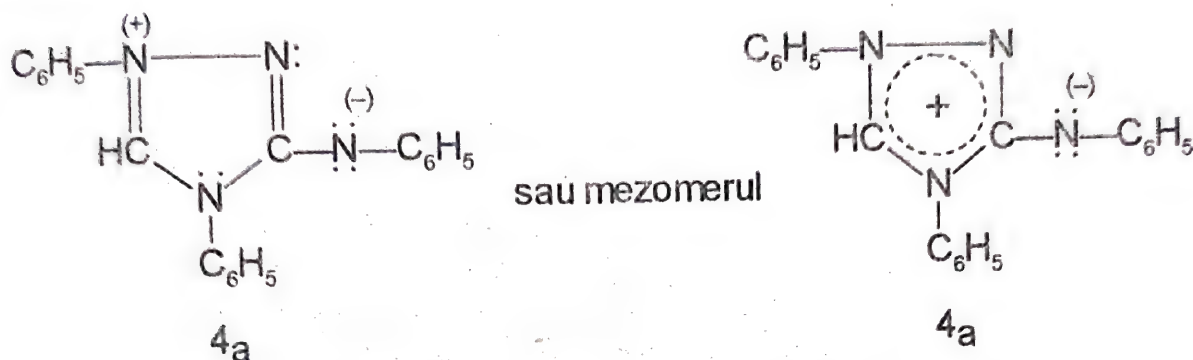
**NITRONA** (4) este o substanță organică stabilă, are punct de topire foarte ridicat (circa 230-231°) și este cunoscut ca reactiv analitic pentru determinarea gravimetrică a acidului azotic cu care dă un precipitat insolubil în apă de aceea termenul „nitron” propus de Busch reprezintă o prescurtare care nu are nimic comun cu clasa de *nitroni* cu formula generală  $\text{>C=N-R}$ , N-oxizi ai azometinelor

studiate pe larg în chimia organică<sup>8</sup>.

Ca și în cazul **SIDNONELOR**, nitrona lui Busch este reprezentată de structura amifionică ( $4_a$ ) sau și mai bine de structura



*betainică* ( $4_b$ ) ceea ce justifică proprietăți caracteristice sistemelor heterociclice aromatice:

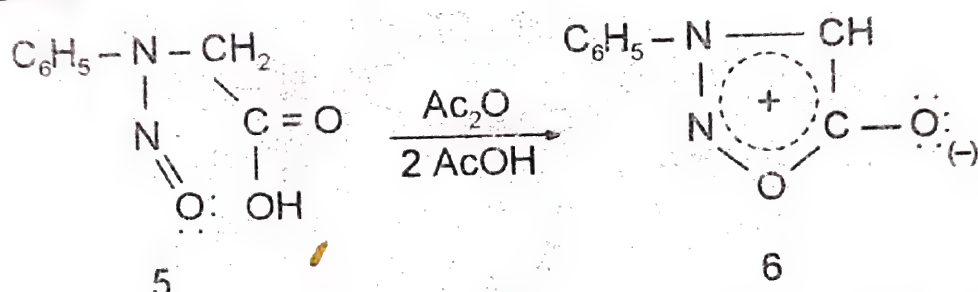


Betainele reprezintă derivați permetilați la gruparea aminică din molecula aminoacizilor esențiali vieții și se găsesc răspândite în natură atât în celula vegetală cât și în cea animală: pentru ionii dipolari descriși mai sus se utilizează din ce în ce mai mult termenul de *betaină mezomerică*<sup>9</sup> propus de către același W.D.OLLIS care, în 1949, inventase conceptul de *mezoionic* spre a justifica scrierea structurilor limită cu separarea sarcinilor în cadrul aceleiași formule structurale. Cu toate că termenul de *betaină* este mai obișnuit organicienilor și are ca origine etimologică numele latinesc al sfecei de zahăr BETA VULGARIS, betaine găsindu-se și în sfecla roșie sub formă de „betacianine” considerăm că pentru a nu include în acest studiu toți compușii dipolari, amfionici sau zwitterionici (așa cum este cazul aminoacizilor care, printr-un transfer de proton, pot trece în amfion cu sarcini neadiacente; în același mod se pot trata și compușii organici care au sarcini opuse adiacente separat studiatele ILIDE sau ILURI cu azot, fosfor, sulf, halogeni, etc.) este interesant de a ne opri doar asupra compușilor heterociclici pentaatomici așa cum au propus W.D.OLLIS și C.A.RAMSDEN<sup>10</sup> lăsând pentru restul compușilor organici menționați mai sus conceptul de betaine mezomere<sup>11-13</sup>.

# I SIDNONE

## 1.1. Sinteza sidnonelor

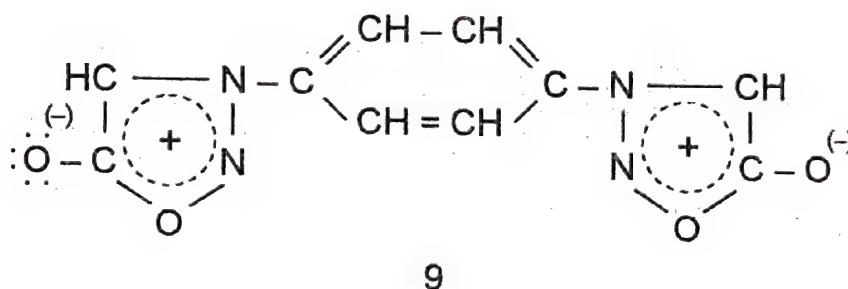
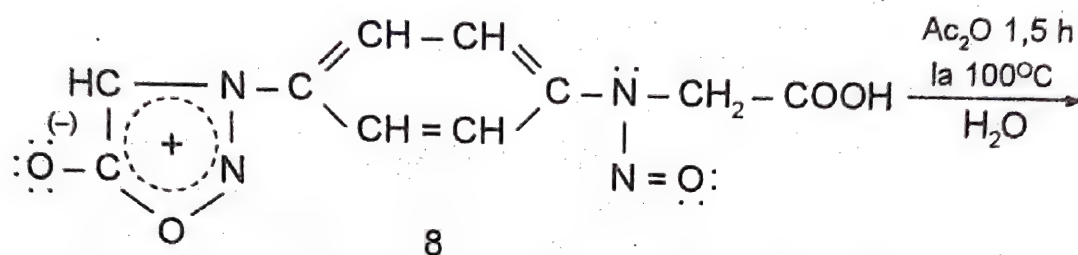
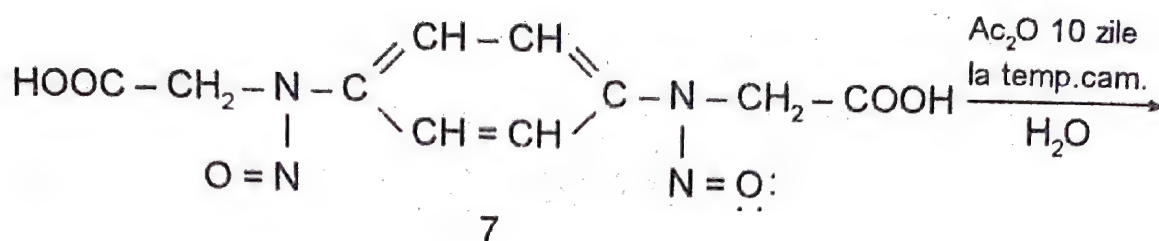
Primul reprezentant al SIDNONELOR (6) 3-fenil-sidnona sau mai pe scurt fenil-sidnona, a fost sintetizat prin heterociclicondensarea N-fenil-N-nitrosoglicinei (5) sub acțiunea deshidratantă a anhidridei acetice:



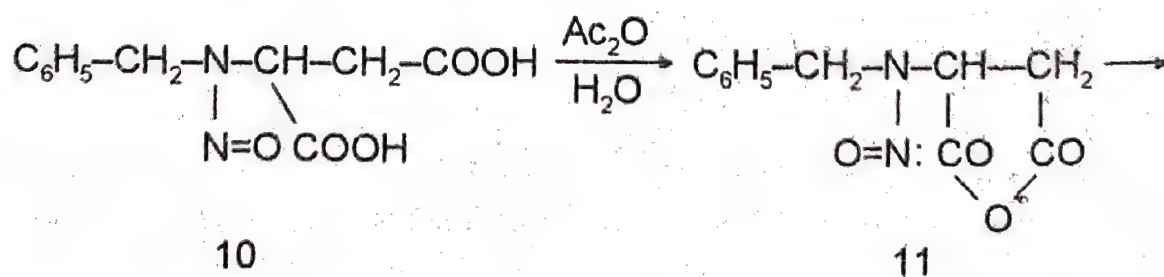
Reacția se realizează la temperatura camerei în exces de anhidridă acetică în timp de 15-30 zile în timp ce la temperatura de 100°C reușita are loc în decurs de 2 ore. Acidul percloric catalizează această reacție; adăugarea câtorva picături de  $\text{HClO}_4$  70% la un amestec de (5) și anhidridă acetică are ca efect grăbirea reacției, sinteza lui (6) realizându-se în 30 minute<sup>14</sup>; s-au folosit și alți agenți deshidratați cum au fost: anhidrida trifluoroacetică<sup>15</sup>, amestec de benzensulfoclorură și fosgen<sup>16</sup>, fosgen în mediu de cloroform<sup>17</sup>, clorură de tionil și piridină<sup>18</sup>, dialchil sau diarilcarbodiimide<sup>19</sup>.

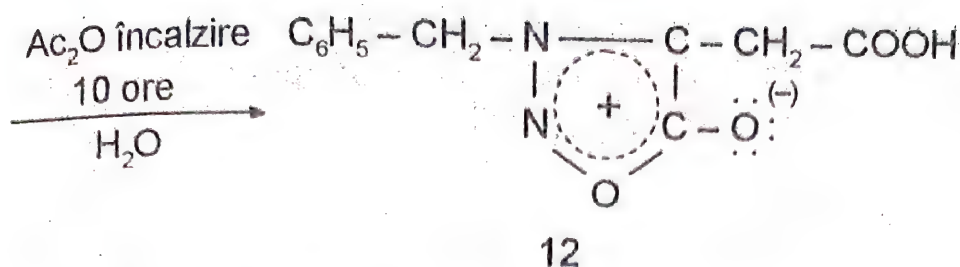
S-a constatat că reacția discutată reprezintă o reacție cu caracter general fiind sintetizate sidnone cu formula (3) în molecula cărora R poate fi alchil, aril dar nu hidrogen iar R' alchil, aril și chiar atom de hidrogen; ambii substituenți pot fi membri ai unui ciclu alifatic de asemenea pot conține grupări OH, OR, COOH, COOR, CN, etc. S-au sintetizat și bis-sidnone pornind de la dinitrozoderivații corespunzători<sup>20</sup> prin reacția de heterociclocondensare în două etape:



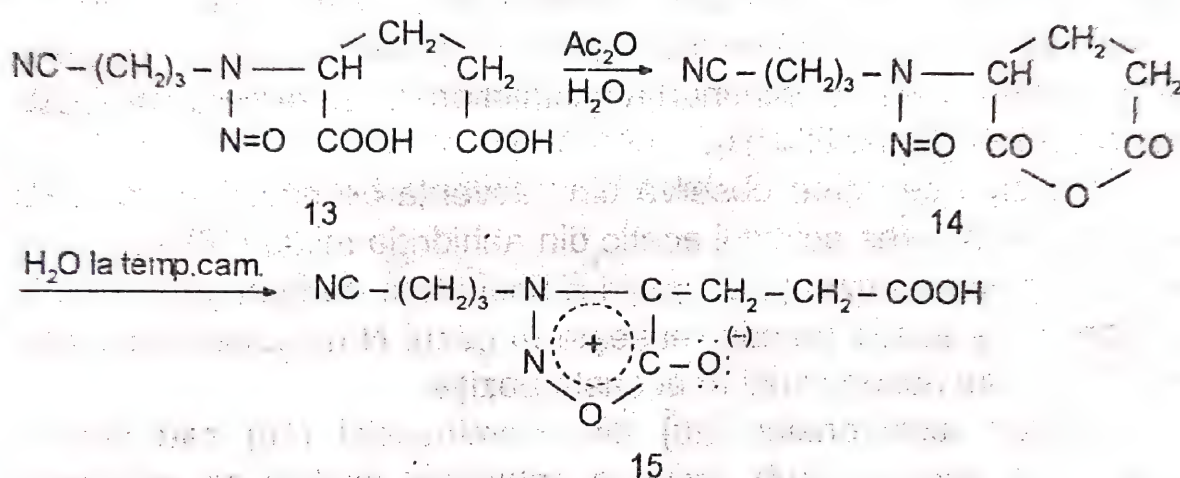


Faptul că în faza a doua a sintezei bis-sidnonei (9) ciclizarea solicită condiții mai energice este o dovadă a influenței dezactivante a heterociclului mezoionic care se transmite prin intermediul nucleului benzenic. Prezența unei grupări carboximetilice la atomul de carbon din poziția 2 a N-benzil-N-nitrozo-glicinei (10) face ca, în prima etapă a reacției așteptate efectuată în condiții obișnuite, să se obțină anhidrida succinică substituită (11) care în condiții energice, încălzire în anhidridă acetică timp de 10 ore, a condus la sidnona 3,4-disubstituită (12)<sup>21</sup>:

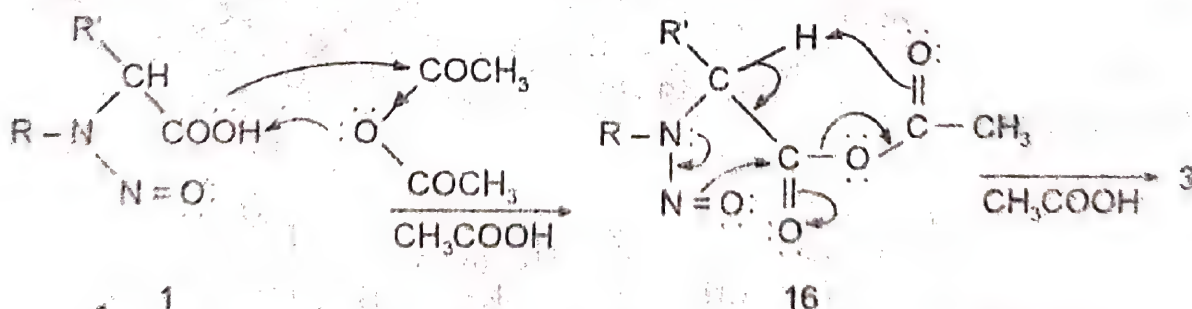




Același autor F.H.Stewart reușește sinteza sidnonei 3,4 – disubstituite (15) în condiții blânde, fără încălzirea anhidridei glutarice monosubstituite (14) care a fost preparată din acidul substituit corespunzător (13)<sup>22</sup>:



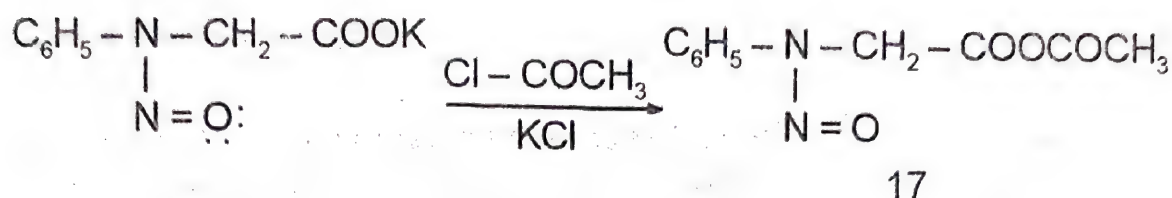
Mecanismul reacției prezentate în acest capitol a fost studiat de BAKER și colaboratorii<sup>18</sup> care a propus formarea unei anhidride mixte (16) prin interacțiunea dintre anhidrida acetică și aminoacidul disubstituit (1):



Eliminarea acidului acetic din andrida mixtă (16) se realizează în condițiile de lucru printr-un transfer electronic redat prin săgețile curbe redată în structura lui (16) conducând la sidnonele (3).



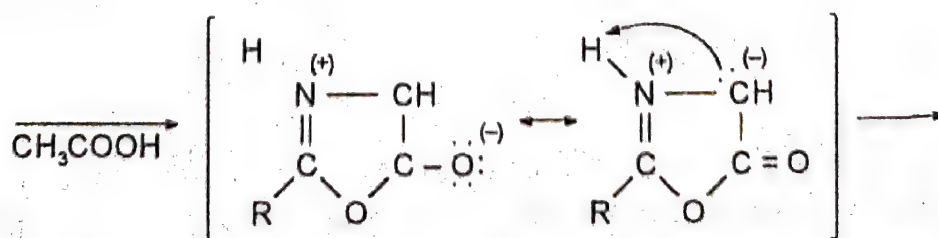
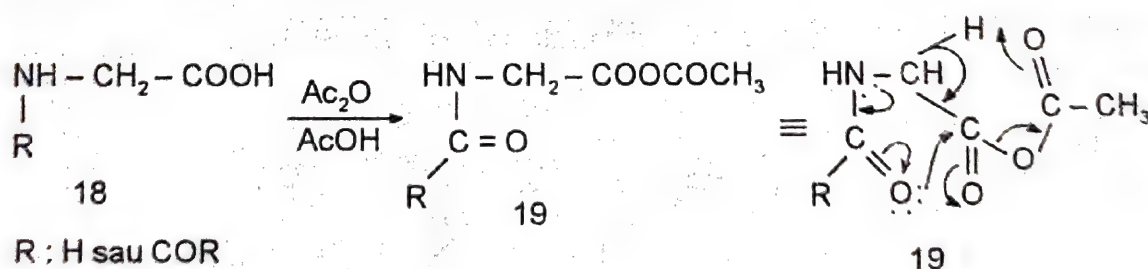
Argumentul adus de către autorii citați mai sus îl constituie sintetizarea anhidridei mixte (17) prin reacția sării de potasiu a N-fenil-N-nitrozo-glicinei (18) cu clorura de acetil:



Anhidrida mixtă (17) a putut fi păstrată la temperatura camerei timp de câteva zile, suficient pentru a fi caracterizată ca produs chimic izolabil, dar dacă se încălzește soluția sa benzenică la fierberea solventului are loc eliminarea acidului acetic și formarea fenil-sidnonei (3,  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$  iar  $\text{R}' = \text{H}$ ).

Așa cum se poate observa din secvența de ecuații chimice de mai sus, eliminarea acidului acetic din anhidrida mixtă (16) solicită în mod obligatoriu prezența cel puțin a unui atom de hidrogen mobil în poziția  $\alpha$ , de aceea reacția reușește în cazul N-nitrozoaminoacizilor substituiți sau nesubstituiți în această poziție.

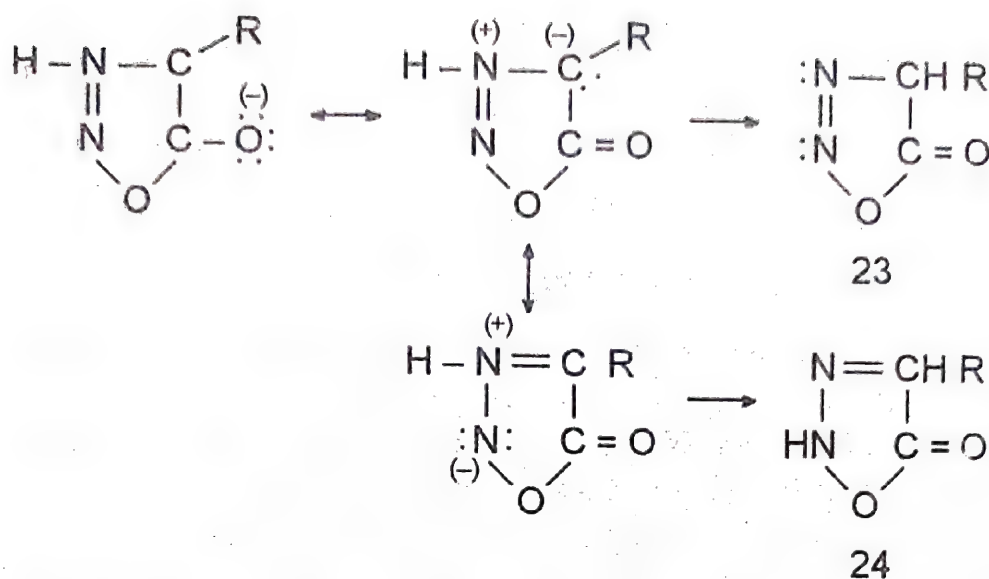
Sinteza azlactonelor (20) din  $\alpha$ -aminoacizi (18) sau derivați N-acilați ai acestora sub acțiunea anhidridei acetice se realizează într-o reacție analoagă „via” (19) care este o anhidridă mixtă:











Nu s-au obținut sidnone pornind de la  $\alpha$ -aminoacizi substituiți la azot cu substituenți din clasa piridinei<sup>23,24</sup> deoarece aceștia suferă reacția de nitrozare la gruparea metilenactivă din molecula 2-piridilglicinei și nu la atomul de azot probabil datorită efectului dezactivant al azotului piridinic.

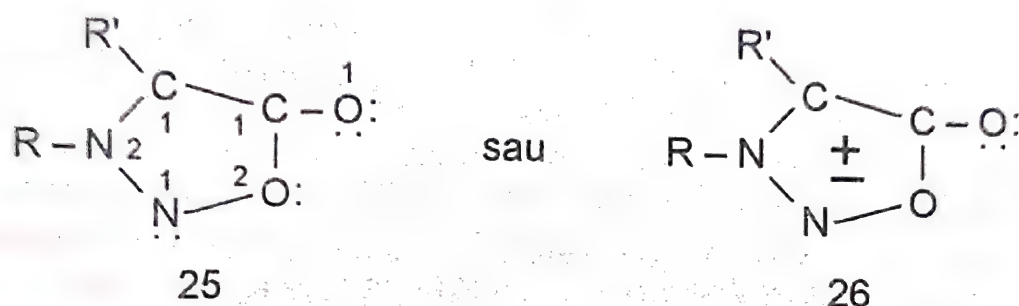
## 1.2. Structura sidnonelor

Așa cum arătam în capitolul introductiv, încercările de a reda din punct de vedere structural aranjarea corectă a atomilor în molecula sidnonelor (2) ca și a nitronelor (4) au condus la structurile mezo-merice (3) respectiv (4<sub>b</sub>) care justifică și termenul inventat de *compus mezoionic*. Acest fapt este un rezultat al controverselor apărute în literatura anilor 1938-1968, în majoritatea manualelor de specialitate ca și în monografiile apărute ajungându-se în prezent la acceptarea propunerilor argumentate de dovezi experimentale. Structura biciclică (2) care implică prezența a 2 cicluri tensionate unul triatomic și unul tetraatomic condensate încă aduce după cunoștințele noastre o mare instabilitate ceea ce nu justifică existența acestora și mai mult chiar, stabilitatea sa accentuată, fenil-sidnona poate fi păstrată un timp îndelungat. Acceptând structura (2) observăm că substanța ar

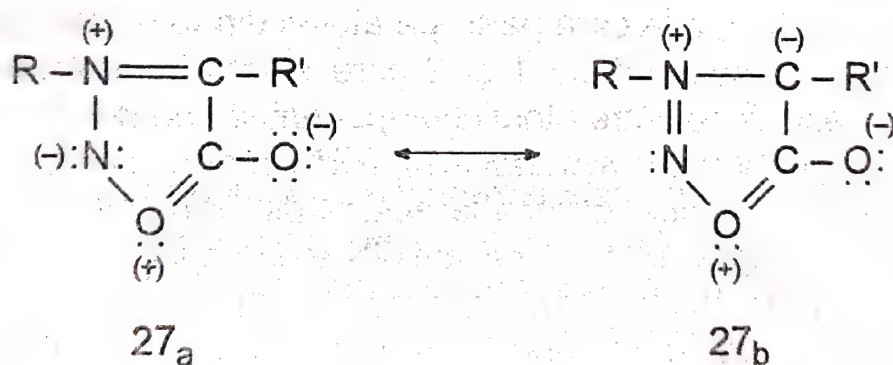


trebui să prezinte activitate optică, avînd un centru de chiralitate la atomul de carbon hibridizat  $sp^3$  nefiind confirmate atît privind activitatea optică cît și structura ciclică.

J.P.E.Simpson<sup>25</sup> propune structura (25) ca o primă alternativă a lui (3) care revendică pentru fiecare atom numărul 1 sau 2 care reprezenta electronii cu care participă la realizarea ansamblului electronic integral:

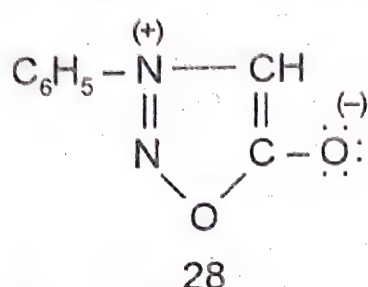


Reprezentarea redată de structura (26) reprezintă un simbol particular care poate fi înțeles ca un mezomer al structurilor limită cu sarcini localizate care pot fi nu doar dipolare (ca în structurile limită (3<sub>a-f</sub>)) ci chiar și tetrapolare ca în (27<sub>a-b</sub>):



Datorită imposibilității reprezentării sidnonelor printr-o structură care să posedă doar legături covalente în înțelesul legăturilor clasice simple, duble, triple carbon-carbon sau carbon-heteroatom, a apărut necesitatea inventării unui concept care să justifice hibridul de rezonanță ale numeroaselor structuri polare, dipolare și tetrapolare: (numai în lucrarea originală s-au arătat 12 structuri de acest tip<sup>26</sup>) așa a apărut noțiunea de compus MEZOIONIC care a fost acceptată mai mult sau mai puțin unanim de comunitatea organicienilor.

A.R.Katritzky<sup>27</sup> face cîteva observații privind nomenclatura sidnonelor propunînd de exemplu pentru 3-fenil-sidnona (28) denumirea de *anhidro-hidroxi al 5-hidroxi-3-fenil-1-oxa-2,3-diazoliu*:



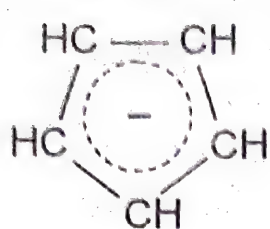
(justificarea acestei alegeri poate fi realizată imaginînd compusul hidratat care va avea denumirea aceeași fără „*anhidro*”)

Calcululele de orbitali moleculari aplicate moleculei sidnonei au arătat atît densitatea electronică, distribuția de sarcină, cît și ordinul de legătură din nucleul sidmonic; avînd în vedere aceste calcule după care sidnonele respectă *condiția de aromaticitate* privind regula lui Hückel (nr. electronilor din ciclu este egal cu  $4n + 2$  cînd  $n=1$  acesta devine 6 se asigură *sextetul aromatic* de aici se poate trage concluzia că ciclul sidmonic prezintă caracter aromatic).

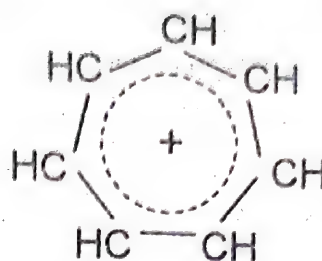
Așa cum putem observa din formula (25) în care se considera doar legăturile simple la care participă atomii din molecula compusului comentat, se scriu cifrele 1 și 2 care atestă participarea la ansamblul molecular de către atomii componenți cu un electron sau doi electroni; asigurîndu-se „*sextetul aromatic*” un electron de la atomul legat cu oxigenul exociclic trece la acesta din urmă pe care-l transformă în ion negativ în timp ce inelul heteropentaatomic va purta sarcina pozitivă ca în structura mezoimerului (3).

Cunoaștem că toți compușii aromatici posedă cicluri de cinci, șase sau chiar șapte atomi de carbon care posedă „*sextet aromatic*” distribuit pe întreg ansamblul ciclic. Ciclul trebuie să fie planar sau aproape planar și trebuie să aibă o mare energie de conjugare. Aceste condiții sînt recunoscute cel mai bine în cazul benzenului care a fost și rămîne cea mai studiată combinație organică. În cazul carbanionului de ciclopentadienil fiecare ansamblu de atomi CH contribuie la conjugarea neîntreruptă cu cîte un electron iar „*sextetul aromatic*” se asigură prin acceptarea, cîștigarea unui electron de aceea caracter aromatic prezintă carbanionul cu structura (29):



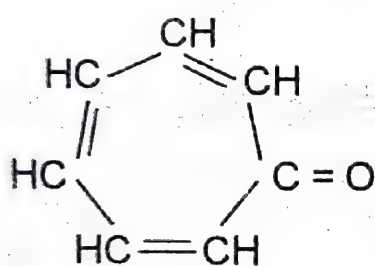


29

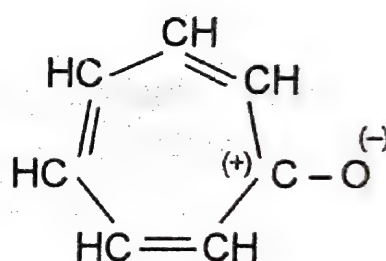


30

În cazul carbocationului de tropiliu (ciclopheptatrieniliu) (30) „*sextetul aromatic*” este asigurat de pierderea unui electron de către unul din atomii ciclului heptaatomic; sarcina pozitivă a izociclului heptaatomic poate fi neutralizată de către un anion de bromură de exemplu, dar mai poate fi, ca în troponă asigurată de atomul de oxigen dublu legat (31) a cărei structură limită poate fi (32):

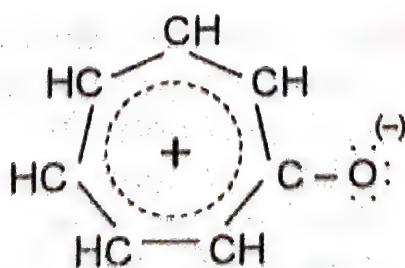


31



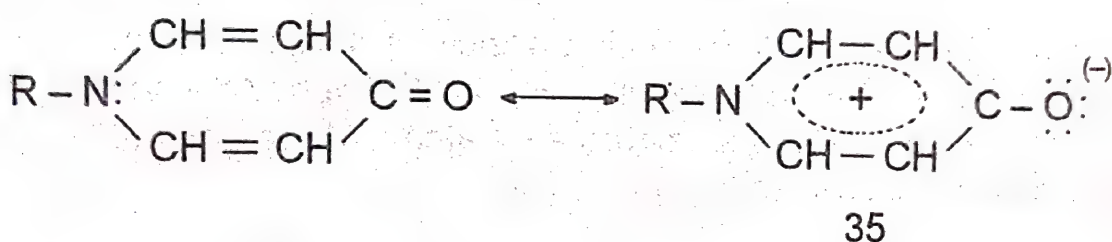
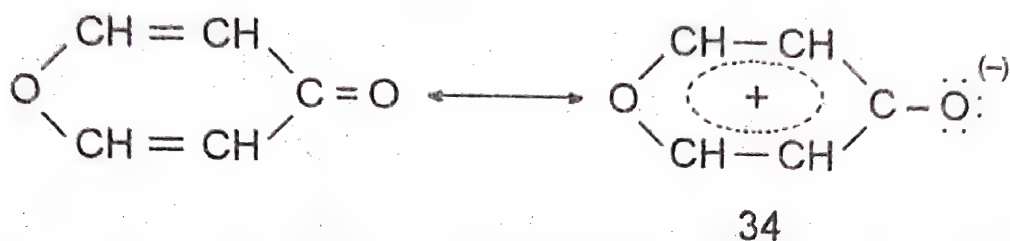
32

Cu toate că tropona poate fi reprezentată prin mezomerul (33) la care izociclul heptaatomic prezintă „Sextetul magic aromatic” iar sarcinile opuse sînt separate, deoarece poate fi în mod mai mult decît satisfăcător scrisă sub forma legăturilor clasice simple, duble homo și heteroatomice, ea nu este inclusă în categoria compușilor mezoionici:

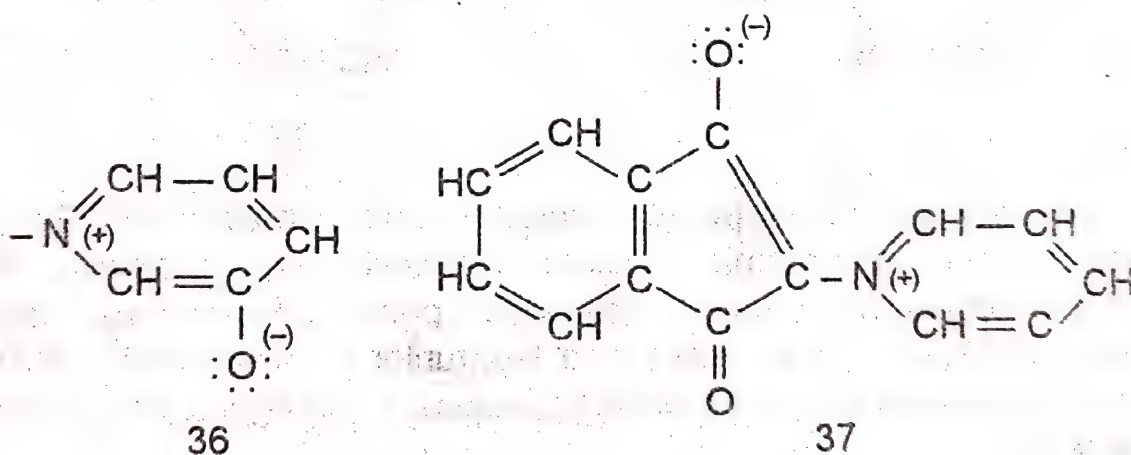


33

În mod aparent reprezentarea sidnonelor sub forma mezoimerului (3) pare foarte apropiată de structura  $\gamma$ -pironei (34) ca și a  $\gamma$ -piridonei (35):



În mod similar „enol-betainele” de tipul (36) și (37) sînt compuși amfionici de același tip:

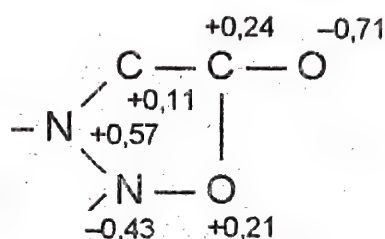


În sensul strict al denumirii de *compus mezoionic* substanțele de mai sus nu se încadrează deoarece sarcinile sînt fixate în mod decisiv, ele pot fi considerate compuși de tip betaine mezoimerice<sup>9</sup>, reținînd ideea după care menținem în categoria compușilor mezoionici exclusiv heterociclurile pentaatomice a căror structură electronică nu se poate reda în mod „satisfăcător” printr-o unică reprezentare a legăturilor prin legături covalente clasice.



Considerăm că structura compușilor mezoionici este redată cel mai corect de către mezomerul (3) care asigură și aromaticitatea compușilor mezoionici reliefată prin reactivitatea chimică caracteristică acestei categorii de compuși organici.

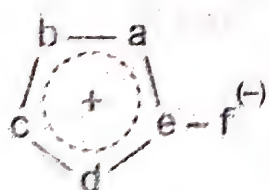
Distribuția formală de sarcină a diferiților atomi din molecula ciclului sidronic a fost calculată prin metodele de calcul ale chimiei cuantice. Rezultatele obținute de către Hill și colaboratorii<sup>28</sup> sînt redate în formula (38):



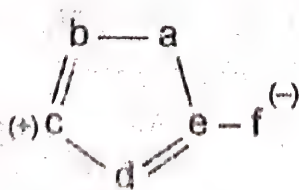
38

Calcululele efectuate relevă un caracter amfionic sarcina pozitivă fiind de aproximativ +0,7 centrată în ciclul sidronic compensată de o sarcină negativă de același ordin de mărime la oxigenul exociclic (0,71).

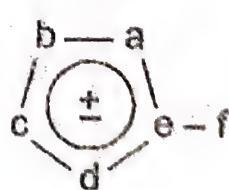
Menționăm că literatura de specialitate include și alte notații pentru sistemul în discuție, redate în general sub forma reprezentărilor (39, 40, 41 și 42):



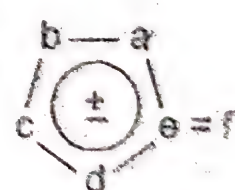
39



40



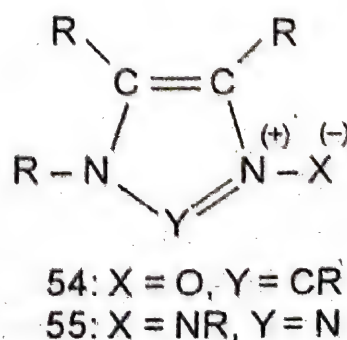
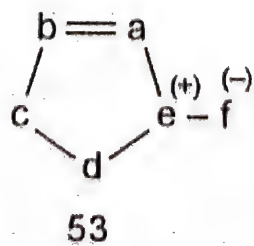
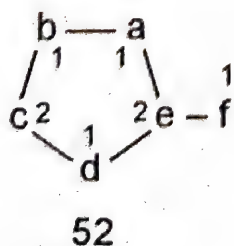
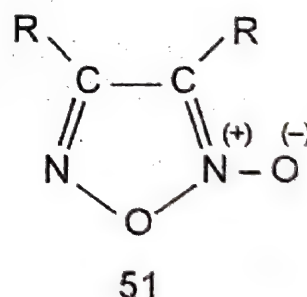
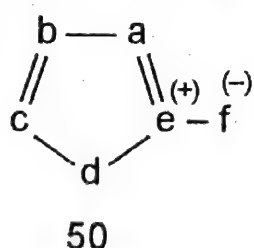
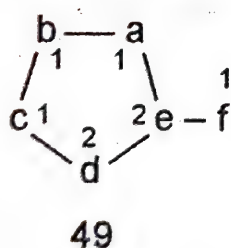
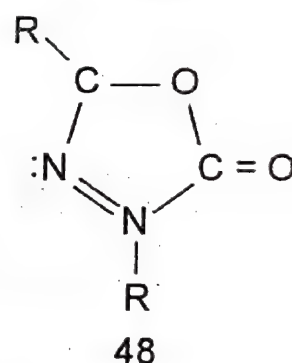
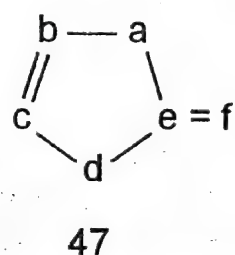
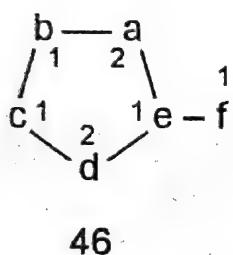
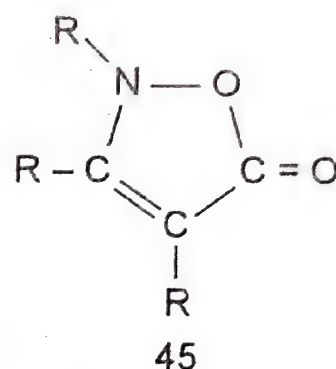
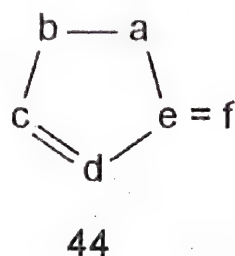
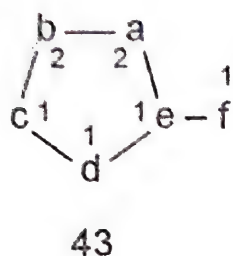
41



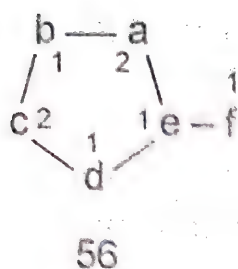
42

În care a, b, c, d, e, f reprezintă atomi sau chiar grupări de atom care sînt atomi de carbon sau heteroatomi; așa cum arătam mai înainte, reprezentarea (39) este cea mai acceptată deoarece justifică și caracterul aromatic al sidronelor în calitate de compuși mezoionici; formulele 41 și 42 deși se pot folosi, sînt înlocuite de mezomerul 39.

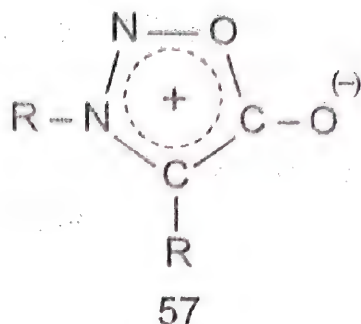
Mentținând reprezentarea de tipul descris mai sus și precizând numărul de electroni cu care participă la formarea legăturilor din sistemul pentaatomic cu cifrele 1 respectiv 2, se pot scrie următoarele structuri:



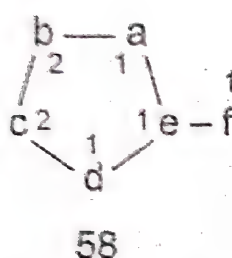




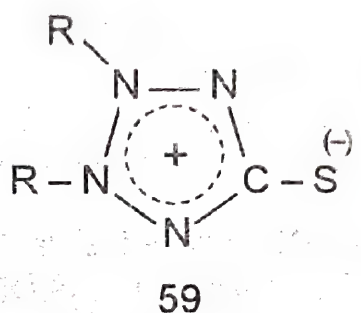
39



COMPUSI  
MEZOIONICI  
DE TIP A



39



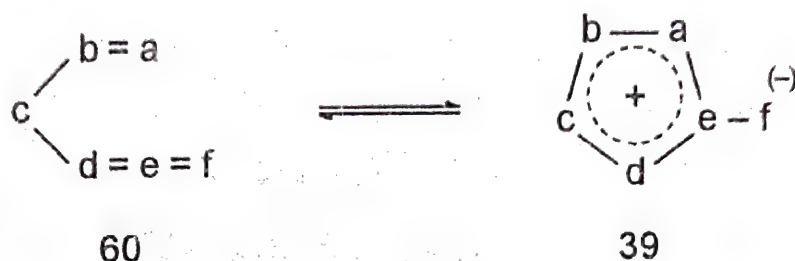
COMPUSI  
MEZOIONICI  
DE TIP B

Modelele 43, 46, 49, 52, 56 și 58 arată care atomi se pot lega prin legătură dublă și anume cei care posedă câte un electron (cifra 1) situație care se redă în modelele 44, 47, 50, 53 în care apar dublele legături iar exemplificarea cea mai aproape de realitatea compușilor organici este reprezentată de formulele structurale 45, 48, 51, 54, 55, 57, și 59.

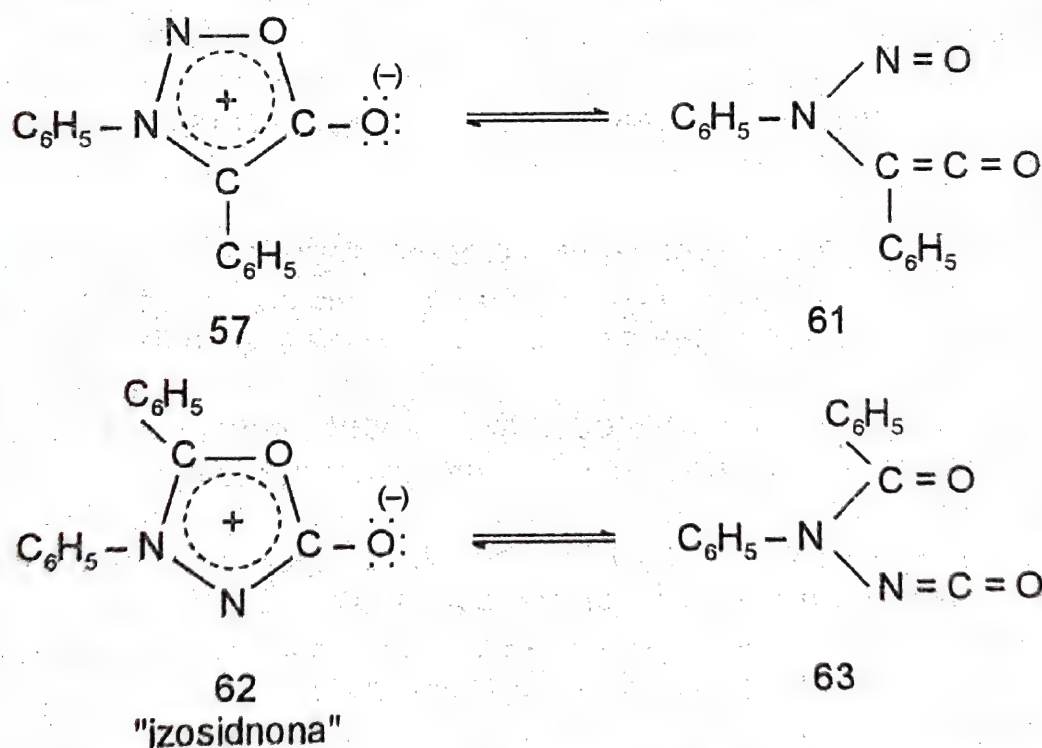
După cum se poate observa, compușii organici 45, 48, 51, 54, 55 sînt reprezentați în mod suficient de „satisfăcător” de structuri clasice care implică prezența legăturilor simple și duble inclusiv legături coordinative (pentru azot-oxizii 51 și 54 în timp ce compușii 57 și 59 nu pot fi reprezentați decît sub forma mezomerilor amfionici primii care corespund modelului 56 fiind denumiți compuși mezoionici de tipul A iar cei care corespund modelului 14 sînt denumiți compuși mezoionici de tipul B<sup>10</sup>. Prin calcul riguros se admit 144 structuri posibile de tipul A și 84 compuși de tipul B. Cu toate abaterile care au fost constatate în literatura privind încadrarea unor compuși amfionici în categoria compușilor mezoionici<sup>29</sup> se folosesc în prezent denumiri care revendică cuvîntul integral „mezoionic” pentru heterociclul la care se face referință. Compusul 57 în care  $R = C_6H_5$  denumită N,C-difenilsidnonă se mai cunoaște și sub denumirea de hidroxid de anhidro-5-hidroxi-3,4-difenil-1,2,3-oxadiazoliu sau încă 3,4-difenil-1,2,3,-oxadiazolona-5 mezoionică.

Vom încerca să prezentăm cele două categorii de compuși mezoionici raționalizînd clasificarea acestora în tipuri distincte.

Compuși mezoionici de tipul A se consideră moleculele organice care, formal provin din izomerul aciclic de structură (60) fiind deci izomeri de valență cu compuși organici cu legături duble cumulate:

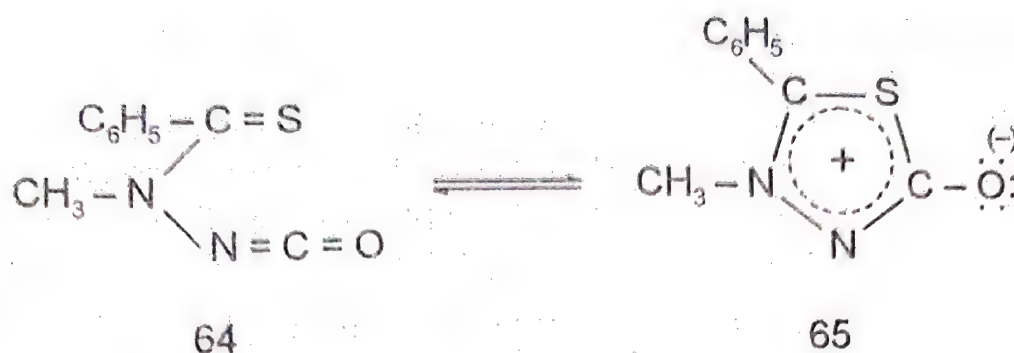


Chiar în lucrări de început sînt menționate argumente pentru echilibrul dintre SIDNONE, IZOSIDNONE și izomerii acestora aciclici<sup>18,26</sup>:



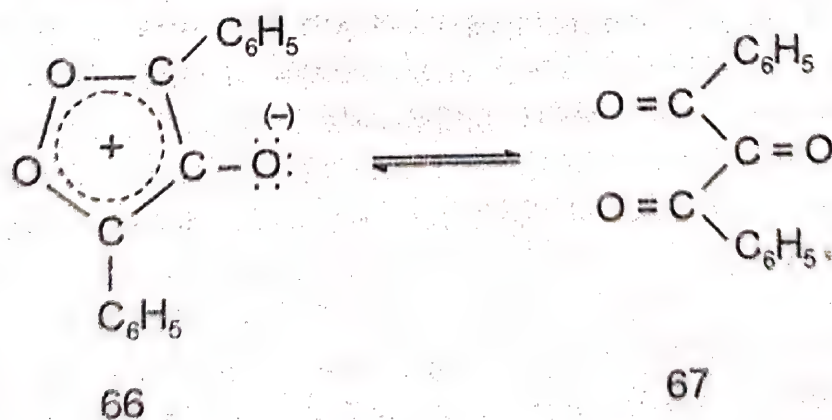
Există lucrări în care se evidențiază din punct de vedere spectroscopic<sup>30</sup>: în infraroșu izomerul aciclic 64 ( $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ :  $2260 \text{ cm}^{-1}$ ) a fost bine caracterizat față de compusul mezoionic (65):





Din această categorie de compuși mezoionici s-au calculat 144 de posibilități structurale din care au fost sintetizate 44<sup>10</sup> tipuri din care excludem 1,3-oxazol-5-onele mezoionici care sînt tratate separat fiind denumite de către descoperitorii lor MÜNCHNONE<sup>31</sup>; modelul structural este redat de formula (56) în care atomii *a* și *c* contribuie cu cîte 2 electroni la asigurarea ansamblului electronic în timp ce atomii *b*, *d*, *e*, și *f* contribuie cu cîte un singur electron la asigurarea cu electroni a moleculei.

Compuși mezoionici de *tipul B* corespund formulei (58) în care, așa cum se observă, cu cîte 2 electroni contribuie atomii *b* și *c* în timp ce restul atomilor *a*, *d*, *e* și *f* participă cu cîte un electron. Cu toate că s-au calculat 84 de structuri posibile avînd în vedere combinaări ale atomilor de carbon, azot, oxigen și sulf, s-au sintetizat doar 8 tipuri de compuși care îndeplinesc condiția de a se denumi compuși mezoionici. Este posibil ca în acest caz, datorită izomeriei de valență, să fie din punct de vedere termodinamic izomerul aciclic:



### 1.3. Proprietăți fizice

Sidnonele substituite cu grupări alchil, alchil-sidnonele, sînt substanțe lichide sau solide cu punct scăzut de topire: ele sînt distilabile sub vid fără a suferi descompuneri considerabile. Aril-sidnonele sînt substanțe solide cu puncte de topire care ating valori înalte (circa  $300^{\circ}$ ) ceea ce justifică caracterul ionic al acestora. Solubilitatea sidnonelor este foarte bună în solvenți aprotici dipolari (dimetilsulfoxid, dimetilformamidă, etc) mai puțin solubile în solvenți organici obișnuiți și greu solubile în apă. Prezența grupărilor carboxilice în molecula sidnonelor le conferă solubilitate mai bună apă, eter etilic, benzen și cloroform, clorură de metilen.

În spectrele înregistrate ale sidnonelor se remarcă următoarele particularități:

1. Cea mai intensă vibrație a grupării carbonilice înregistrarea la sidnone este cea din domeniul  $1718-1770\text{ cm}^{-1}$ , care, comparată cu banda carbonilului din lactone ( $1740\text{ cm}^{-1}$ ) respectiv cu cea din tropone ( $1635\text{ cm}^{-1}$ ) pare să contrazică structura mezoionică. O caracteristică interesantă a sidnonelor monosubstituite o constituie banda legăturii C-H din poziția 4 care apare la circa  $3190\text{ cm}^{-1}$ , care dispare în cazul sidnonelor disubstituite<sup>32</sup>; alte benzi apar la  $700-1000\text{ cm}^{-1}$ .

Menționăm că nu s-a realizat, încă, un studiu sistematic privind analiza spectrală în infraroșu a sidnonelor probabil datorită atribuirii ca legătură dublă exociclică grupării carbonil din lucrarea citată. Oricum structura biciclică propusă de către descoperitorii sidnonelor (2) nu poate fi admisă chiar și din acest punct de vedere, deoarece absorbția carbonilului  $\beta$ -lactamic are loc la circa  $1818\text{ cm}^{-1}$ .

2. Dovezi evidente pentru caracterul aromatic al sidnonelor au fost aduse din interpretarea *spectrelor electronice în domeniul ultraviolet* ale N-ciclohexil și N-benzil-sidnonei care arată o bine definită absorbție la  $292\text{ nm}$ <sup>26</sup>; poziția și intensitatea benzii caracteristice sistemului aromatic reprezintă o extindere a conjugării cu nucleul benzenic în cazul N-renilsidnonei la valoarea de  $310\text{ nm}$  cu un coeficient de extincție de 8.000. În cazul în care sidnona este 3,4-difenilsubstituită deplasarea maximului de absorbție este și mai

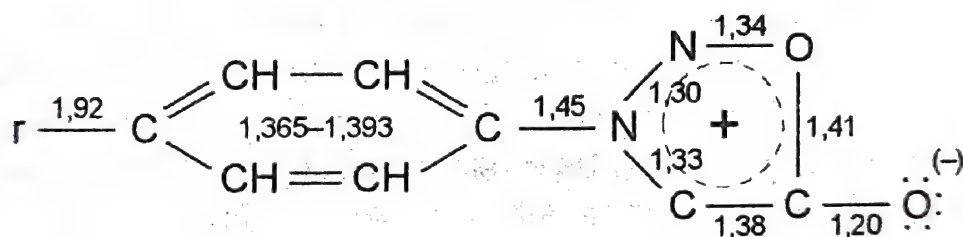


pronunțată ajungînd la valoarea de 350 nm; acest fapt constituie un argument în atribuirea caracterului aromatic sistemului mezoionic al sidnonei.

3. *Spectrele de rezonanță magnetică nucleară*<sup>24</sup> prezintă valori mari pentru atomul de hidrogen din poziția 4 a 3-fenilsidnonei ( $\delta=6,78$  ppm) privind dezecranarea provocată de un ciclu cu caracter aromatic, semnal care apropie poziția acestuia de semnalele atomilor de hidrogen aromatici.

4. *Dipolmomentul* sidnonelor are o valoare ridicată (între 5 și 7 D)<sup>26,10</sup> ceea ce justifică distanțarea accentuată dintre sarcinile opuse ca în cazul betainelor de tip  $\gamma$ -pironic.

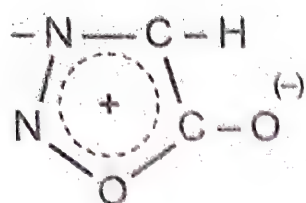
5. Studiile cu *raze x* efectuate pe cristale de arilsidnone<sup>24</sup> a condus la concluzia că sistemul sidmonic ca și legătura exociclică CO sînt planare iar distanțele interatomice sînt redată în formula de mai jos<sup>33</sup>(68):



68

Și în acest caz există o observație de precizat și anume faptul că distanța dintre carbonul ciclului sidmonic și atomul de oxigen exociclic corespunde unei duble legături carbonilice nu este în acord cu propunerea unei structuri care să revendice un caracter de legătură simplă așa cum se revendică pentru anionii fenolați.

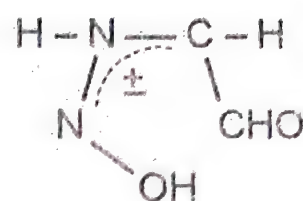
6. Așa cum arătam mai înainte (p.13) calculele de orbitali moleculari efectuate asupra moleculelor sînt în acord cu atribuirea unei densități de sarcină negativă atomului de oxigen exociclic. Într-o lucrare mai recentă<sup>34</sup> sînt redată datele orbitalilor de frontieră obținute din calculul asupra compusului „părinte” (69), valori comparate cu ale unei azometinimine (70) și ale 3-formil-1-hidroxi derivatului corespunzător aciclic (71):



69



70



71

Calculele indică o polarizare a grupării carbonilice, atomul de oxigen exociclic de asemenea arată o sarcină negativă parțială; în ceea ce privește atomul de azot din poziția 2 precum și carbonul din poziția 4, calculele prevăd pentru azot atât sarcină pozitivă cât și negativă în timp ce pentru atomul de carbon capătul dipolului este doar negativ. Aceste calcule sînt de folos mai ales pentru raționalizarea cicloadițiilor de tip 1,3-dipolare care cunosc în cazul acestui tip de compuși mezoionici o atenție deosebită.

Cu toate că nu există o reprezentare care să fie confirmată de datele analizelor spectrale sau ale calculelor de orbitali moleculari, merită a preciza ideea că acestea din urmă încearcă să dea o soluție cât mai veridică, apropiată de realitate pentru această categorie de compuși organici.

Vom vedea în continuare reactivitatea chimică a acestei categorii de compuși aromatici, mai ales insistînd asupra influenței reciproce a ciclurilor cu caracter aromatic din fenilsidnone.

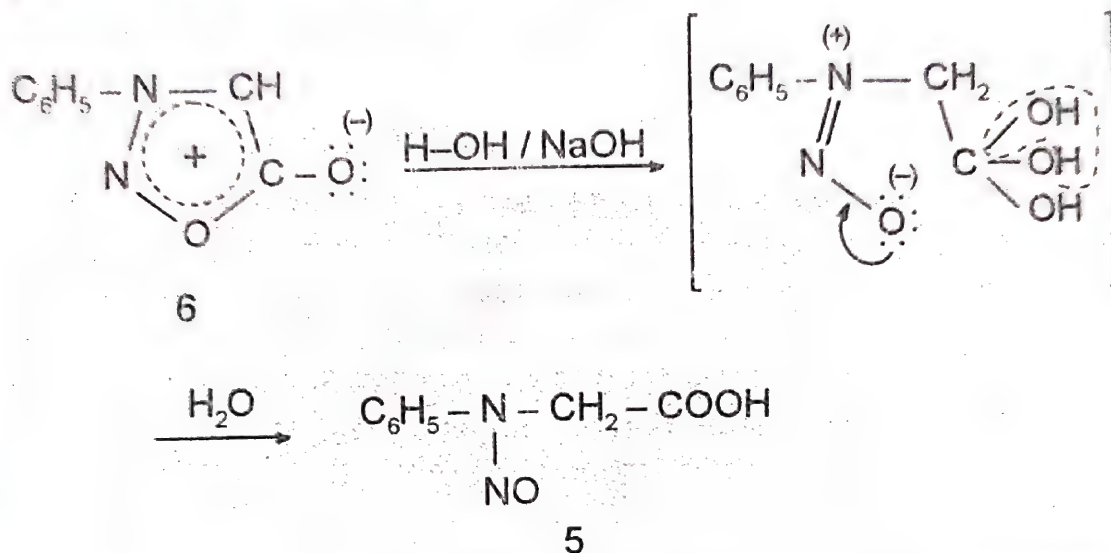
#### 1.4. Proprietăți chimice

Reactivitatea chimică a sidnonelor argumentează în modul cel mai concludent caracterul deosebit al acestui tip de  $\gamma$ -lactone care funcționează ca acceptor de electroni în reacție cu diferiți donori sau reactanți nucleofili. Includerea sidnonelor în categoria dipolilor 1,3 de către R.Huisgen<sup>35,36</sup> ilustrează capacitatea acestora de a conduce la o mare varietate de compuși heterociclici greu sau imposibil de preparat pe alte căi.

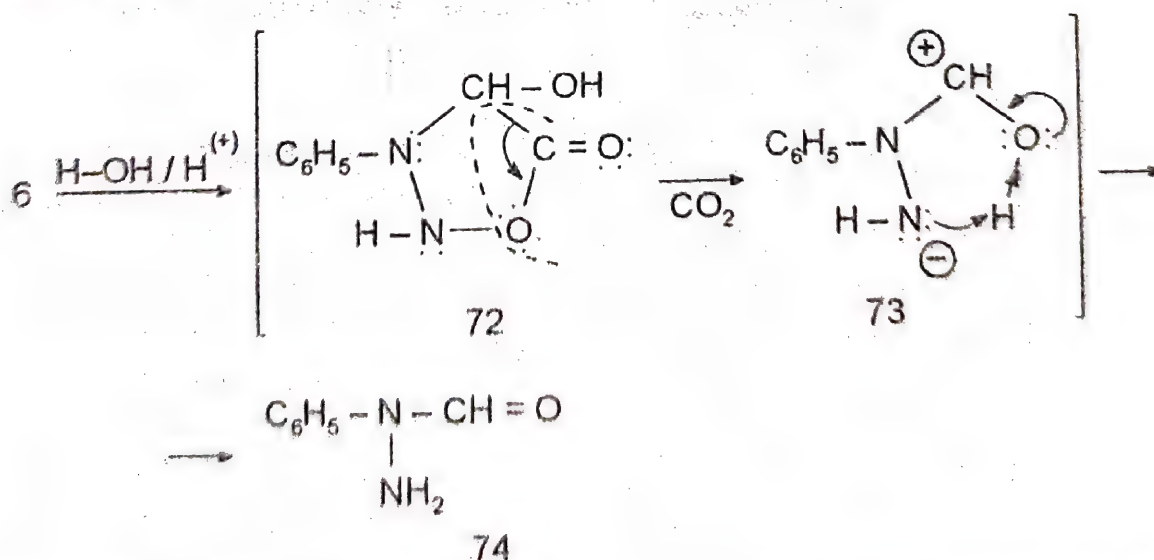


### 1.4.1. Reacția de hidroliză

3-Fenilsidnona a putut fi recristalizată din apă; sub acțiunea hidroxizilor alcalini și a acizilor minerali reacția de hidroliză conduce la deciclizarea sa obținându-se compusul nitrozic inițial prin scindarea legăturii O-C din pozițiile 1-5:



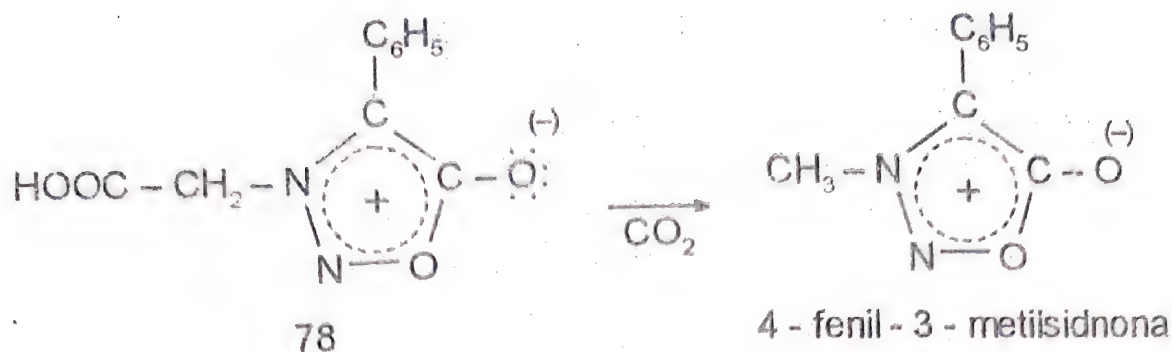
Dacă reacția se efectuează în mediu acid, hidroliza conduce la N-formil-N-fenilhidrazină (74) în urma scindării legăturilor 1-2 și 4-5 avînd loc deci o decarboxilare:



Reacția de adiție a apei poate fi considerată o adiție de tip 1,3 la (6) care tinde spre structura canonică de tip (3<sub>d</sub>, pag.3). Folosind un

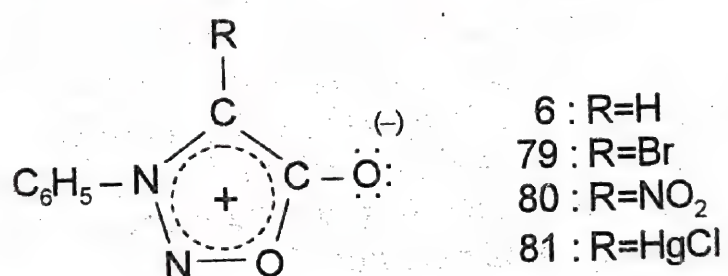






### 1.4.3. Reacții de substituție

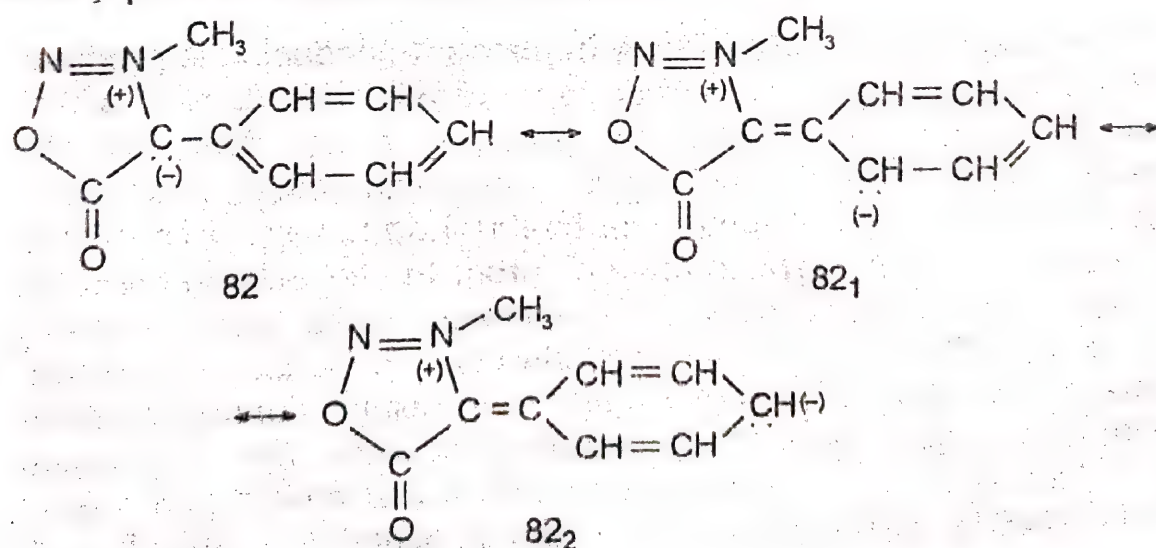
Atomul de hidrogen din poziția 4 a 3-fenilsidnonei (6) are o comportare identică unuia aromatic putînd fi substituit ușor, în condiții similare celor folosite în cazul benzenului și a derivaților acestuia. Această asemănare constituie un argument major pentru reprezentarea sidnonelor ca derivați mezozoici cu caracter aromatic<sup>26</sup>; cele mai multe lucrări s-au publicat privind reactivitatea 3-fenilsidnonei care posedă un loc de atac (ca donor) pentru acceptori sau reactanți electrofili:



3-Fenilsidnona (6) se bromurează în poziția 4 conducînd la produsul (79) cînd reacția se realizează cu brom în anhidridă acetică la 0°C sau cu N-bromosuccinimida la refluxare în cloroform; reacția reușește și în mediu de acid acetic în prezența acetatului de sodiu sau cu brom în soluție apoasă de bromură de potasiu. Eficacitatea bromurării se diminuează în ordinea: brom în eter etilic în prezența NaHCO<sub>3</sub>, N-bromosuccinimida, N-bromoacetamida, brom în CHCl<sub>3</sub> în prezența CaCO<sub>3</sub>, brom în anhidridă acetică. Reacția de halogenare a fost realizată și cu clor barbotat în soluția sidnonei în anhidridă acetică de asemenea s-a realizat și iodurarea cu iod în soluție de iodură de potasiu<sup>33</sup>. Nitroderivatul (80) a fost obținut prin reacția de nitrare a lui (6) cu amestec nitrat sau cu azotat de potasiu în acid

sulfuric concentrat la 0°C; compusul (81) s-a preparat prin reacția lui (6) cu clorură mercurică.

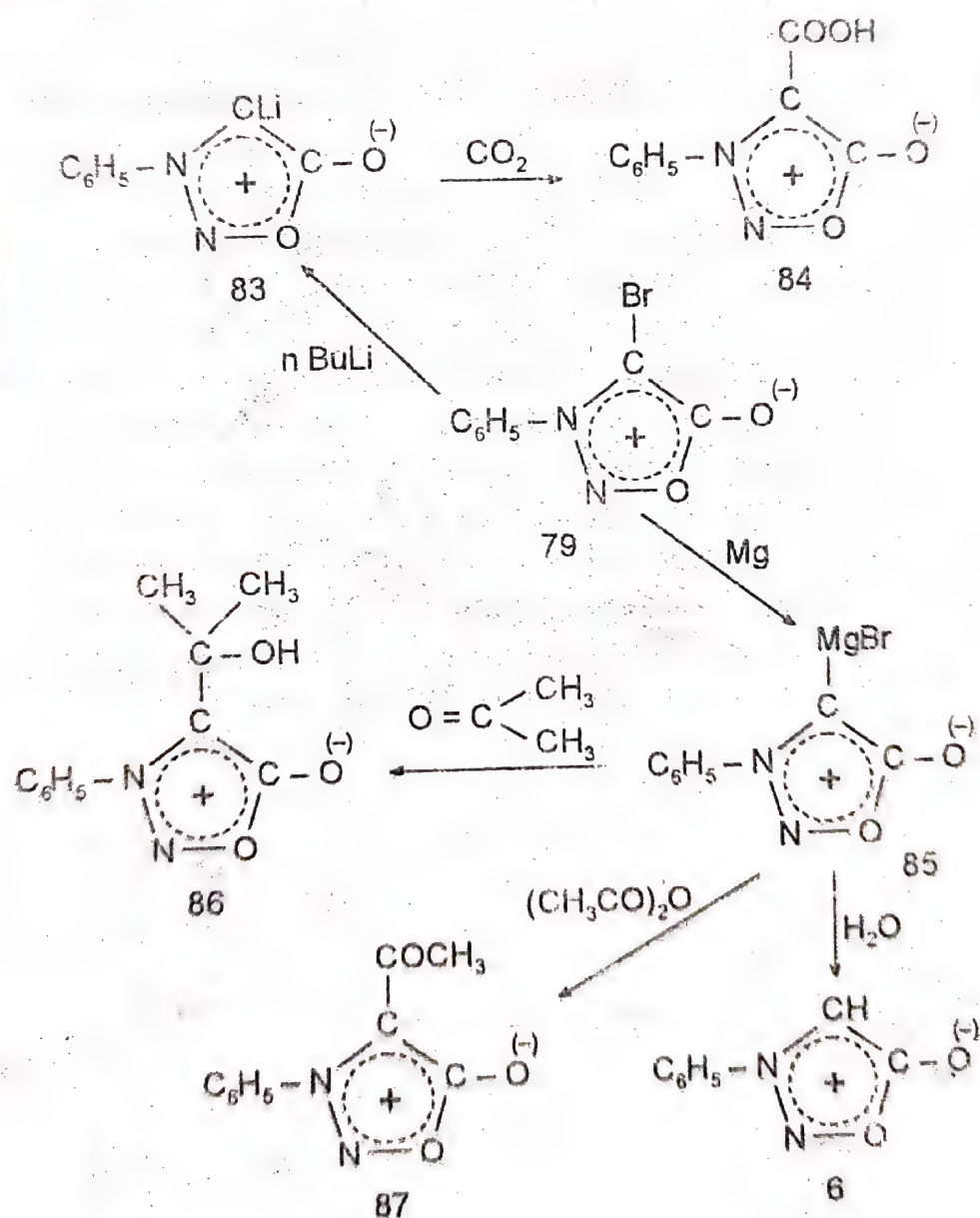
S-au realizat și alte reacții de substituție: sulfonarea cu trioxid de sulf complexat de către dioxan în mediu de 1,2-dicloroetan transformă 3-etilsidnona și diferite 3-arilsidnone în acizii alfonici corespunzători care au fost izolați sub formă de săruri de bariu<sup>32</sup>. Tot în poziția 4 s-a realizat acetilarea ciclului sidnonic o anhidridă acetică sub acțiunea trifluorurii de bor eterate. Oxiclorura de fosfor și N-metilformanilida s-au utilizat pentru formilarea sidnonei (6) într-o variantă a reacției Vilsmeier-Haack<sup>38</sup>. În afară de reacțiile de substituție electrofilă pe care le suferă ciclul sidnonic în poziția 4 din 3-fenilsidnona (6) sînt de așteptat reacții similare la nucleul benzenic din substituentul propriu-zis. Faptul că acest rest fenilic nu dă reacții de substituție electrofilă concurente, se explică prin dezactivarea pe care o resimte datorită azotului din poziția 3 care poate localiza o sarcină pozitivă. Cu toate acestea, în cazul 4-fenil-3-metilsidnonei (3 R=CH<sub>3</sub>, R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) gruparea fenilică din poziția 4 este un suficient de puternic donor pentru reactant electrofil obișnuit cum ar fi cationul de nitroniu; s-au obținut atât 4'-nitroderivatul corespunzător la tratarea cu acid azotic în mediu de acid acetic la temperatura camerei cît și 2', 4'-dinitroderivatul respectiv cînd nitrarea s-a realizat cu amestec nitrant sau doar cu acid azotic fumans la temperatura de 0°C. Explicația acestei comportări concordă cu extinderea sarcinii negative de la atomul de carbon din poziția 4 a ciclului sidnonic asupra pozițiilor orto și para din substituentul discutat:





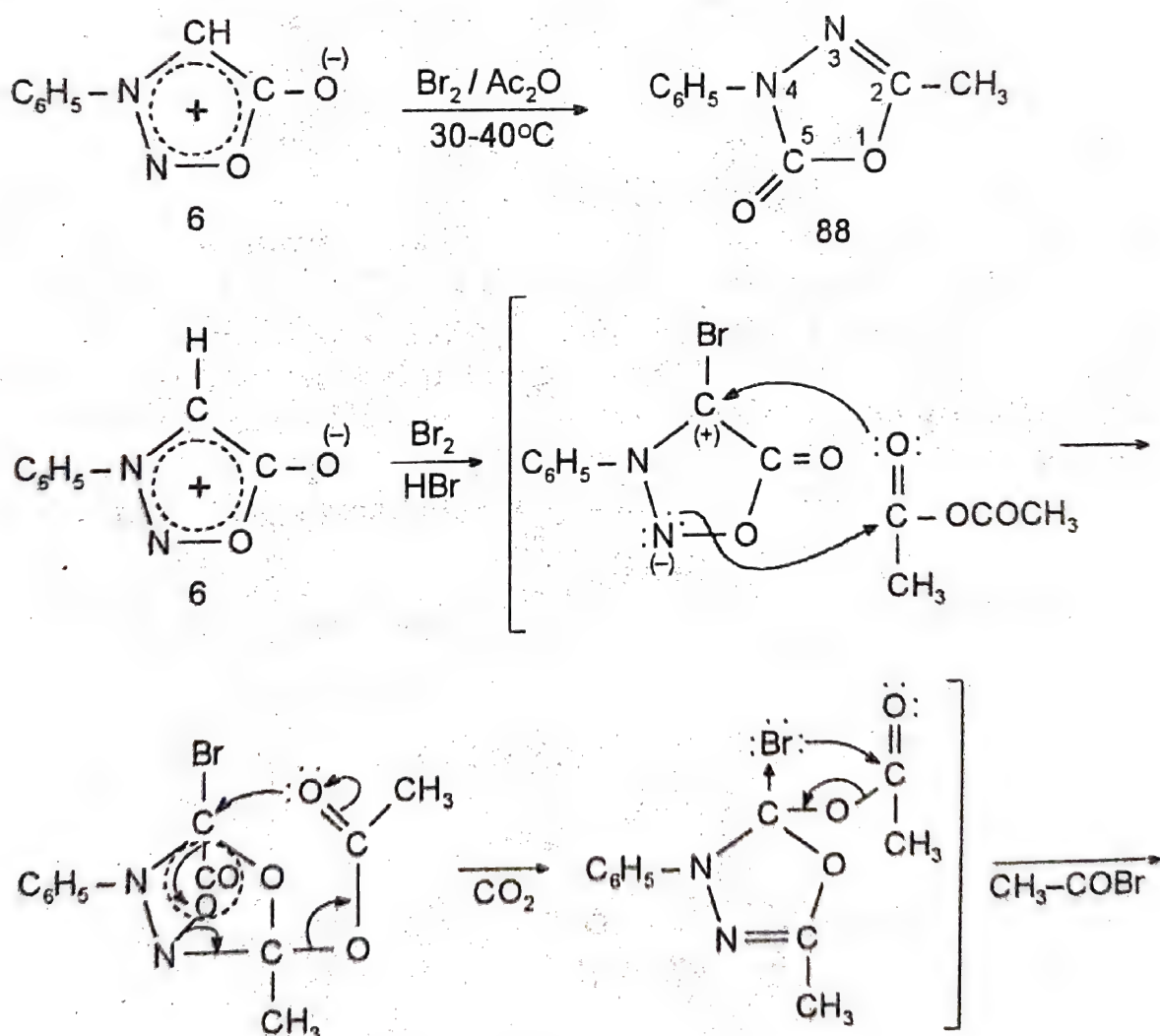
În cazul sidnonei disubstituite (82) încercările de nitrare în condiții mai energice au condus la distrugerea ciclului sidronic obținându-se acid p-nitrobenzoic. Alte reacții de oxidare cu  $\text{KMnO}_4$  în acetonă sau  $\text{H}_2\text{O}_2$  în acid acetic au condus la degradarea ciclului sidronic.

Un compus foarte mult studiat îl constituie (79) care este 4-bromo-3-fenilsidnona un compus halogenat tipic aromatic formînd ușor reactiv Grignard corespunzător sau compus organic al litiului ca în schema de mai jos:

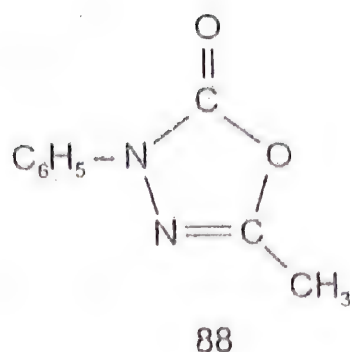


Aşa cum se poate constata din schema prezentată, produsul (79) reprezintă o valoroasă materie primă pentru sinteza sidnonelor care conţin în poziţia 4 diferite grupări funcţionale (alcooli, cetone sau chiar acizi).

Reţine în mod deosebit atenţia o lucrare din anul 1958<sup>39</sup> în care produsul (79) se propune ca intermediar cert prin care se poate explica transformarea 3-fenilsidnonei în 2-metil-4-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ona (88); propune o reacţie de cicloadiţie 1,3-dipolară între dipolul bromosidnonei (79) şi o legătură dublă CO din molecula anhidridei acetice dând un cicloadduct din care prin eliminarea CO<sub>2</sub> şi a acidului acetic conduce prin adiţia anionului acetat la compusul final şi bromura de acetil care se hidrolizează la HBr şi CH<sub>3</sub>COOH:

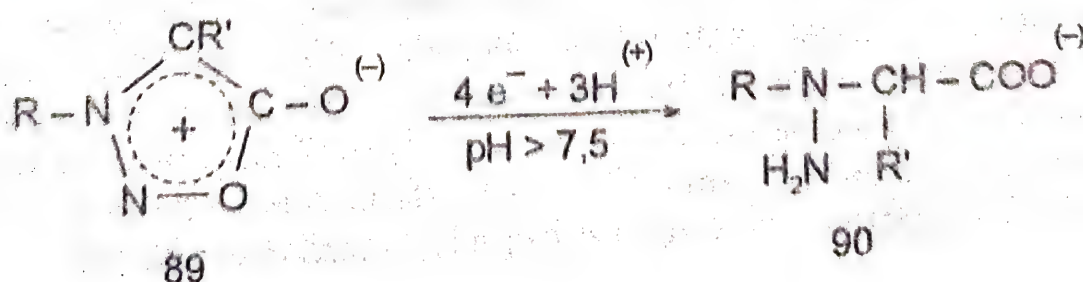




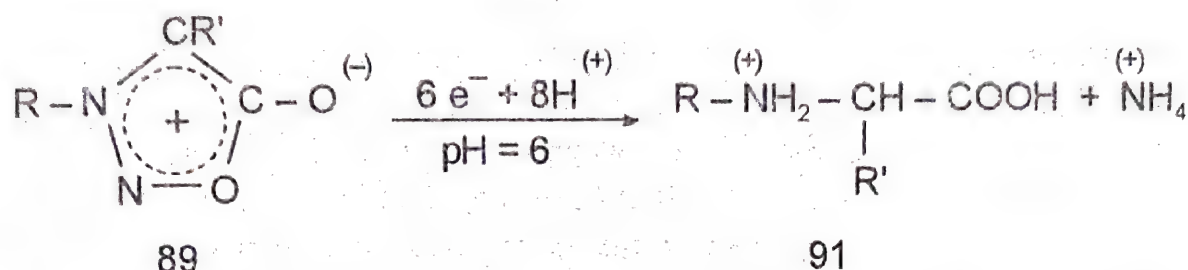


#### 1.4.4. Reacții de adiție

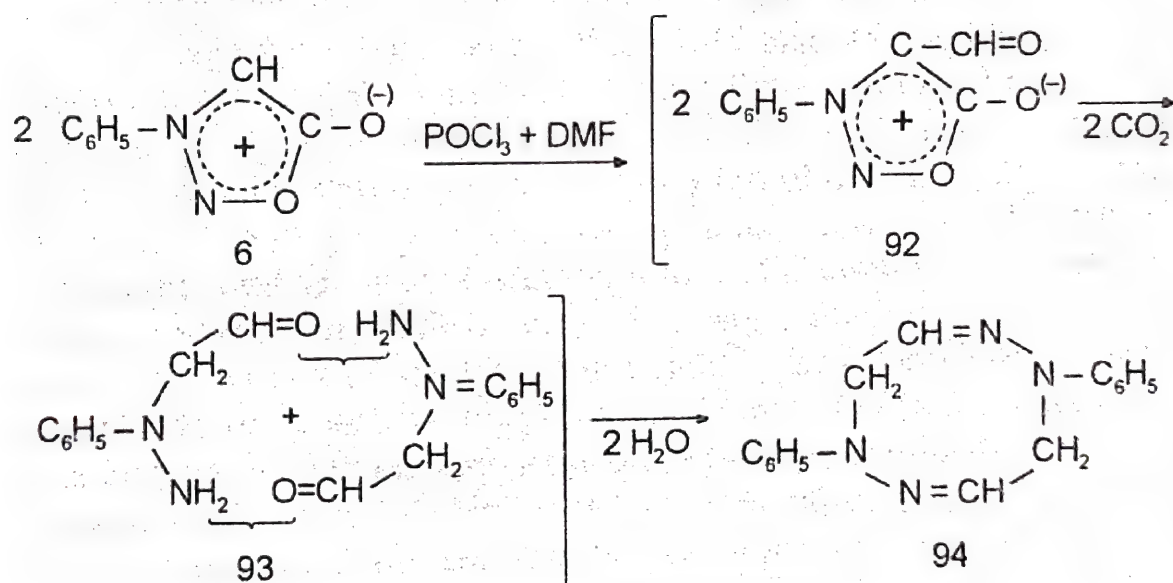
Studiile începute în jurul anilor 1960 de către Yashunkii și colaboratorii<sup>40-43</sup> și aproape concomitent de către Huisgen și colaboratorii<sup>44-46, 35, 36</sup> inițiază cea mai eficientă utilizare a compușilor mezoionici de tipul discutat în această lucrare și anume sinteza unui număr foarte mare de compuși heterociclici prin adiția unor compuși nesaturați cu dublă sau triplă legătură homo și/sau heteroatomică la sidnone, adiție care este cunoscută ca cicloadiție 1,3-dipolară. Sidnonele pot fi recunoscute ca azometinimine ciclice care pot fi reprezentate atât sub formă de octet la toți atomii implicați în structura mezoionică cât și sub formă de sextet ceea ce reprezintă un valoros 1,3-dipol. Deoarece aproape fără excepție reacțiile de cicloadiție sînt urmate de eliminarea CO<sub>2</sub> vom încerca o tratare sistematică a acestora în cadrul acestui capitol, după ce vom reaminti cîteva lucrări privind adiția celui mai simplu reactiv folosit în chimie și anume, hidrogenul: J.C.Earl în 1956<sup>47</sup> arată că prin reducerea cu zinc în acid acetic 3-fenilsidnona (6) se deciclicează conducînd la N-fenilglicină și amoniac. Reducerea polarografică la un pH>7,5 include acțiunea a 4 electroni și 3 protoni transformînd sidnona de tipul (89) în acidul hidrazino-carboxilic nesimetric (90):



În condiții acide, la un pH de 6 sub acțiunea a 6 electroni și 8 protoni rezultă din aceeași sidnonă (89) cationul aminoacidului  $\alpha$ -substituit (91) precum și cationul amoniu

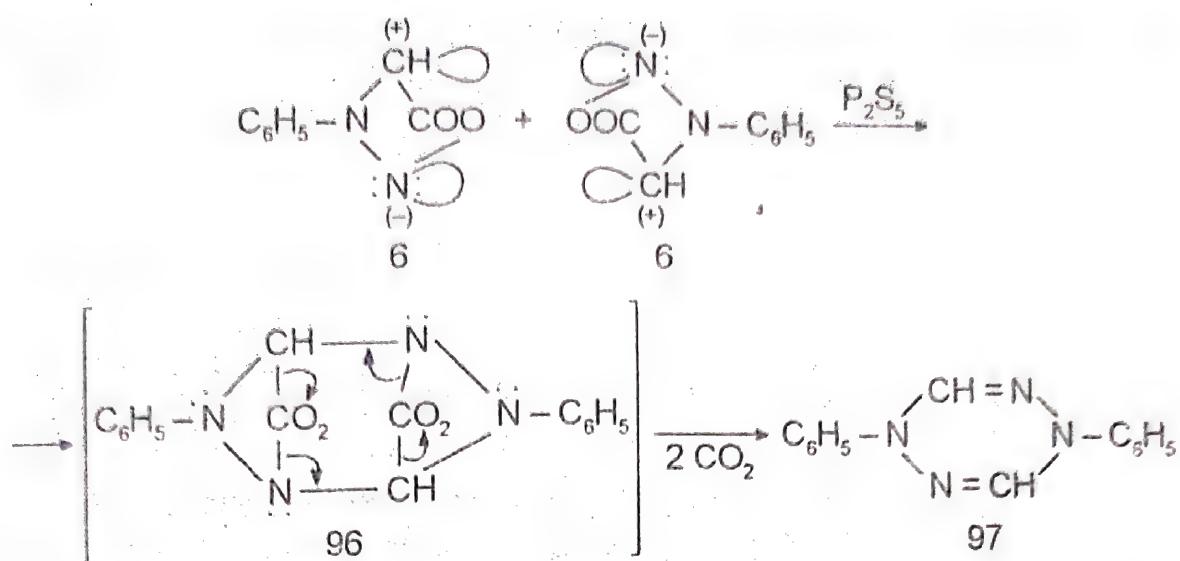


O reacție care are un curs neașteptat este redată de N.Suciu<sup>24</sup> care arată că 3-fenilsidnona (6) la tratarea cu reactivul Vilsmeier-Haack ( $\text{POCl}_3 + \text{DMF}$ ) se obține un heterociclu cu 8 atomi (94) avînd formula moleculară  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4$  a cărei formare este raționalizată printr-o secvență de reacții redată mai jos:



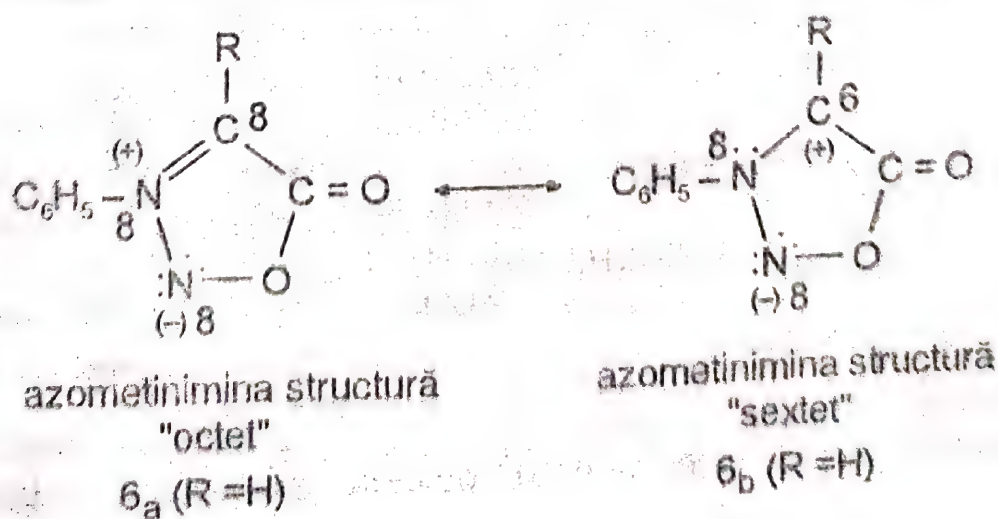
Dovezi experimentale în favoarea decarboxilării lui (6) au fost aduse de W.Baker și colaboratorii<sup>49</sup> încă din 1950 care, încercînd să sintetizeze 3-fenilsidnona (95) prin reacția de tratare a unui compus carbonilic cu pentasulfura de fosfor, au obținut printr-o decarboxilare 1,4-difenil, 4-dinitrotetrazina (97) „via” dicicloadductul unei duble posibile decarboxilări, care are loc după formarea acestuia (96):



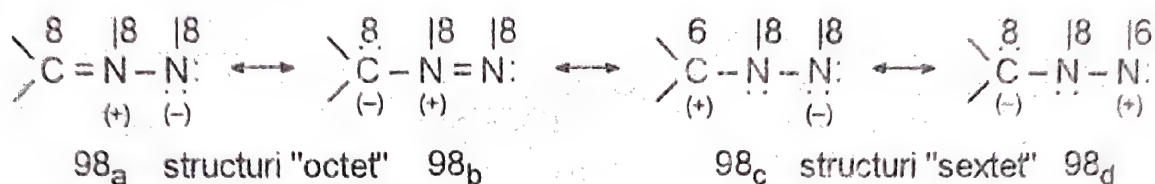


Toate aceste reacții ilustrează capacitatea ciclului sidronic de a da reacții de aditie ceea ce îl deosebește de nucleul benzenic care suferă asemenea reacții în condiții experimentale deosebite; considerăm din această comparație că sidnonele mezoionice posedă un caracter aromatic mai puțin accentuat fapt ce le permite participarea la reacțiile de cicloaditie de tip 1,3 descoperite și extinse de Huisgen<sup>45,36,35</sup>. Ne vom referi în continuare la această categorie de reacții mai ales că numărul acestora a crescut considerabil<sup>40-43</sup>.

Avînd în vedere structura limită 6<sub>a</sub> pentru fenilsidnona mezoionică, Huisgen, pe baza numeroaselor reacții pe care le realizează cu aceasta, consideră sidnonele un valoros dipol 1,3 de tipul azometiniminic, cu care colectivul de lucru condus de el se ocupa în jurul anilor 1960<sup>35</sup>.



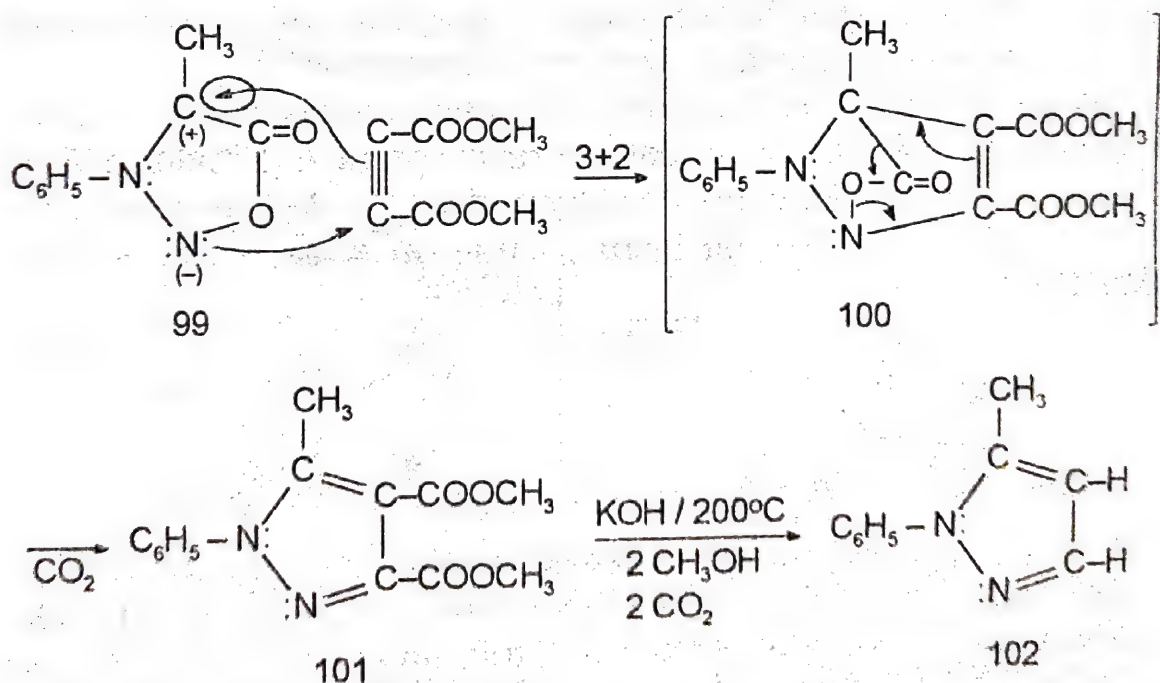
Modelul azometiniminei aciclice, propus de către Huisgen, include de asemenea mai multe structuri limită dintre care cele cu sextet electronic la unul dintre atomii marginali justifică interacțiunea de tip donator-acceptor dintre dipolul 1,3 și dipolarofilul care este de obicei o alchenă sau un compus cu dublă legătură heteroatomică (CO, CS, CN, etc.) ori o alchină sau un compus cu triplă legătură heteroatomică cum ar fi CN



### AZOMETINIMINA

98

După cum se observă din structurile de mai sus 3-fenil-4metilsidnona (99) în ciuda „aromaticității” sale poate fi socotită ca participând cu cea mai mare probabilitate sub forma unui dipol de tip 1,3 la cicloadiția de tipul 3+2 cu esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic<sup>50</sup>:

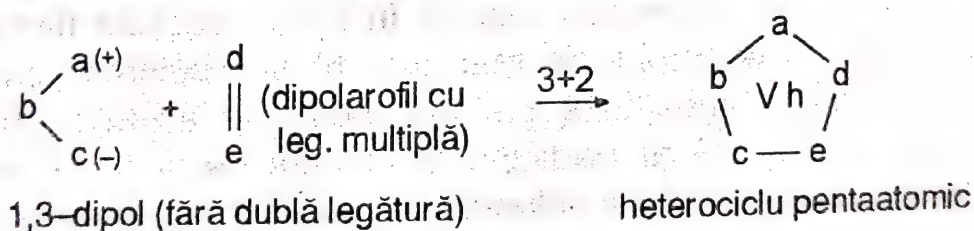


Sinteza esterului dimetilic al acidului 5-metil-fenilpirazol-3, 4-dicarboxilic (101) constituie o dovadă evidentă a obținerii



cicloadductului (100) care, în condițiile experimentale utilizate (solvent amestec al celor 3 xileni, temperatura de lucru 120°C) suferă o decarboxilare conducând la derivatul de pirazol denumit mai sus, heterociclu cu caracter aromatic, extrem de stabil; supus unei reacții de sponificare în condiții drastice suferă și dubla decarboxilare obținându-se 1-fenil-5-metilpirazol (102) care a fost sintetizat printr-o altă reacție, aceea dintre fenilhidrazină și aldehida crotonică  $\alpha$ -clorurată. Randamentul obținut în reacția de sinteză a lui (101) a fost aproape cantitativ circa 99% de aceea reacția a fost și încurajatoare pentru colectivul de lucru condus de Huisgen.

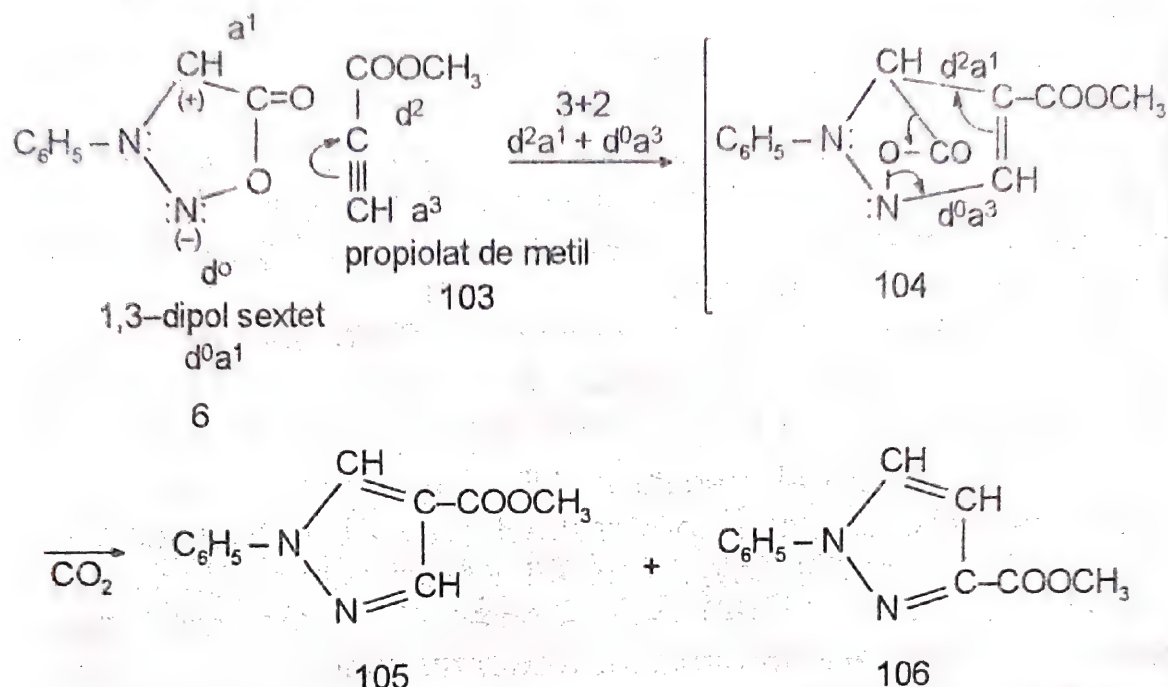
În schema generală a unei cicloadiții 1,3-dipolare, un dipol 1,3 se combină cu un sistem cu legături multiple notat  $d=e$  (dipolul este notat  $abc$ ) conducând la un ciclu pentaatomic, de obicei heterociclu. Din punct de vedere al mecanismului această reacție constituie o reacție de adiție concretă care respectă regulile de conservare a simetriei orbitalilor WOODWARD-HOFFMANN<sup>51</sup>; din categoria dipolilor de tip 1,3 cu stabilizare internă a octetului, azometininele reprezintă o subclasă care, în structura *sextet* nu conține nici o legătură dublă așa cum se redă mai jos:



Teoria rezonanței permite reliefarea a cel puțin două fenomene care să justifice comportarea reală a sidnonelor în calitate de dipoli de tip 1,3-dipolar și anume: pe de o parte se poate admite trecerea de la o structură „octet” la una „sextet” iar pe de altă parte există chiar în cazul structurilor „sextet” posibilitatea interschimbării sarcinilor pozitive de la un capăt la celălalt al dipolului.

În termeni utilizați în strategia sintezei organice cele două capete ale dipolului pot fi denumite ca sinton donor  $d^n$  în care  $d$  reprezintă prescurtarea prin inițiala sa a cuvântului *donor* iar  $n$  de la exponent reprezintă cifra arabă care notează poziția sintonului donor față de heteroatomul din structura sa) și acceptor ( $a^n$  cu aceeași semnificații).

Se înțelege ușor, dacă se admite notația prescurtată mai sus, că dipolul de tip 1,3 poate fi socotit formal o combinaie a lui  $d^n$  cu  $a^n$  în aceeași moleculă:



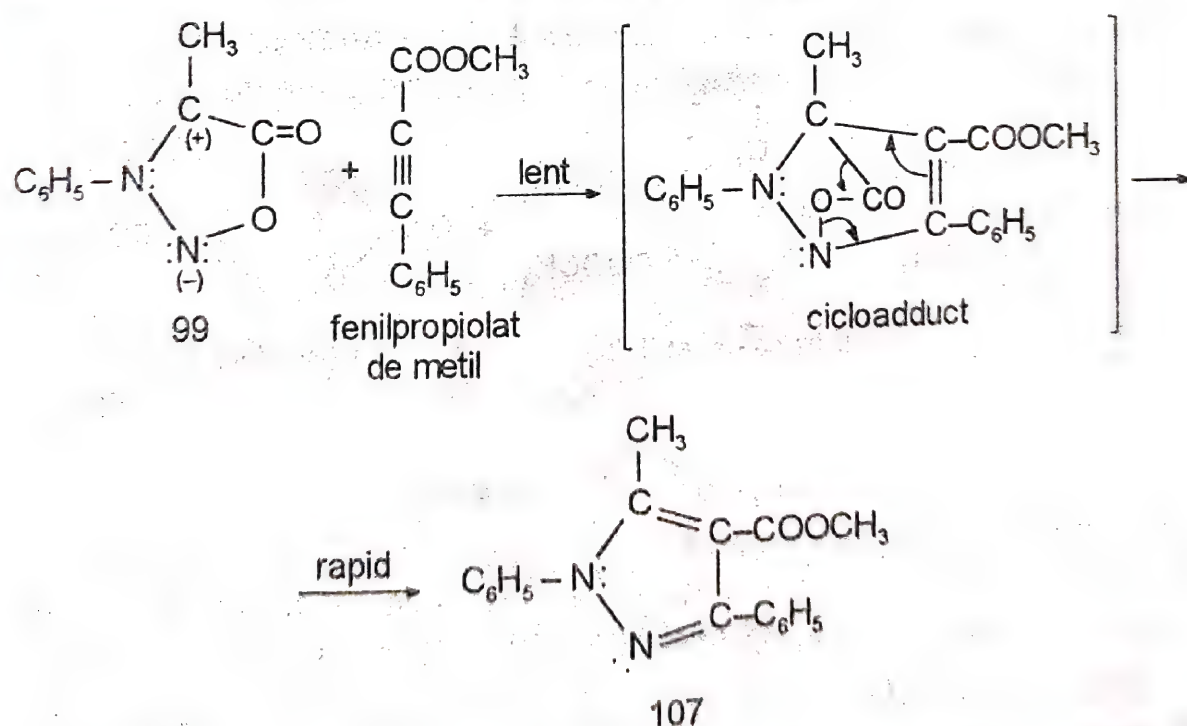
Printr-un studiu sistematic realizat în cazul reacțiilor dintre sidnone (ca cea din exemplul de mai sus, 6) și dipolarofili cu triplă legătură nesimetric substituită (esterul metilic al acidului propiolic /103/) dacă dipolul 1,3 ar participa în calitate de sinton donor cu azotul din poziția 2 a ciclului sidnonic, iar capătul pozitiv al acestuia ar fi atomul de carbon din poziția 4 fiind notat cu  $a^1$  deoarece heteroatomul, atomul de azot este legat de acest atom de carbon) iar propiolatul de metil ar funcționa ca dublu sinton  $a^3$  respectiv  $d^2$ , unicul derivat de pirazol ar trebui să fie (105); faptul că se obține și izomerul (106) este drept în proporție mai mică (22% față de 70% cât reprezintă proporția lui 105), este o dovadă că realitatea este mult mai complicată decât o putem noi reda în formulele structurale corespunzătoare lui (6) de aceea socotim termenul de compus mezoionic adecvat pentru denumirea acestui tip de compuși organici.

Întrucât pentru prima dată s-a studiat reacția de cicloadiție 1,3-dipolară cu dipolarofili de tipul acetilenei mono- sau disubstituite reținem atenția cu rezultatele obținute de către unul dintre



colaboratorii apropiați ai lui R.Huiggen, profesorul Hans Gotthardt care și-a desfășurat activitatea cu grupul său la Wuppertal și care ne-a părăsit prematur\*.

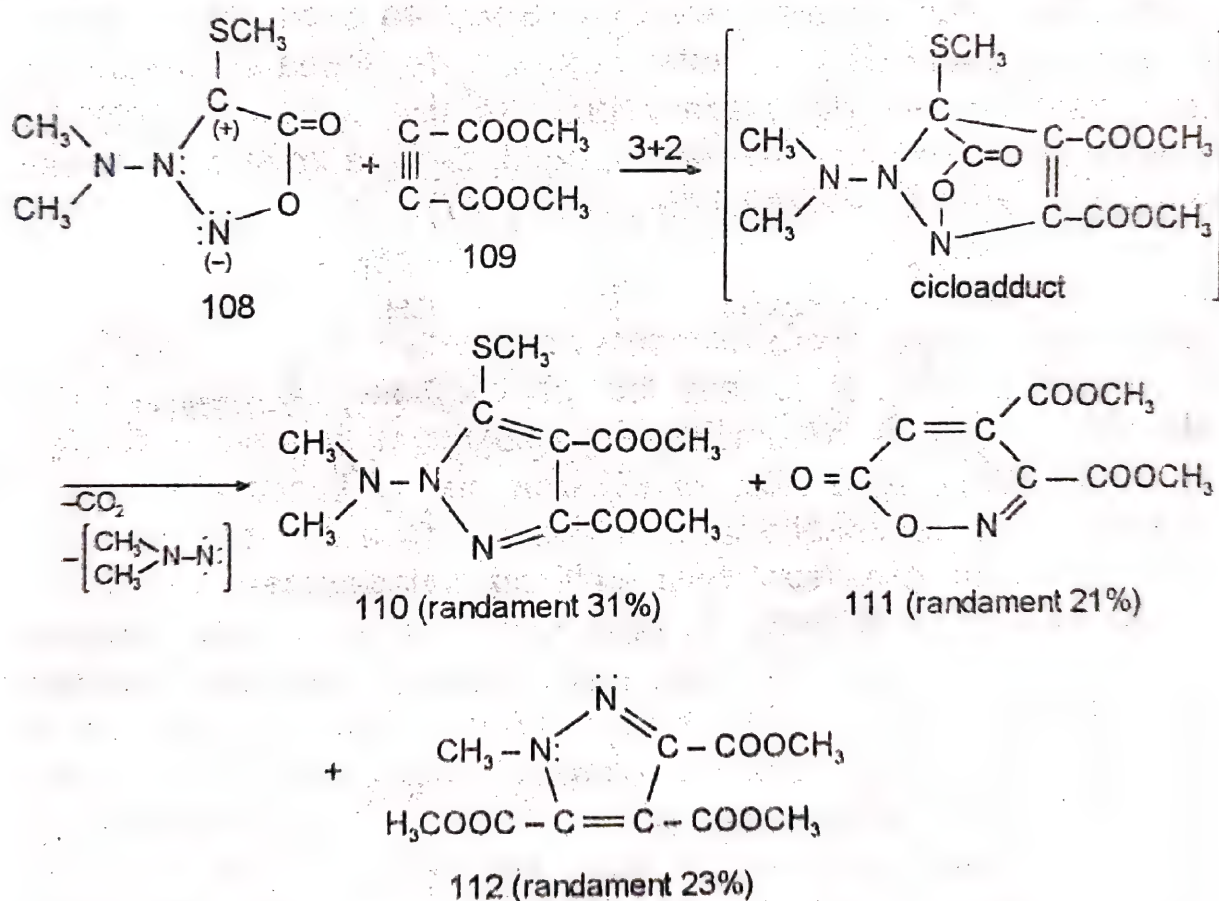
În lucrarea cu caracter monografic<sup>35</sup> R.Huisgen remarcă contribuția lui H.Gotthardt la studiul întreprins asupra adițiilor ciclului sidnonic la dubla și tripla legătură prin dezvoltarea unei metode generale și eficiente de sinteză a pirazolilor și 2-pirazolinelor: ca și în toate exemplele citate mai înainte, eliminarea CO<sub>2</sub> reprezintă una dintre etapele necesare sintezelor. Măsurarea volumului de CO<sub>2</sub> care se obține în proces a permis studiul cinetic al cicloadiției 1,3-dipolare interacțiunea sidnonelor cu alchinele sau alchenele s-a dovedit a fi un proces de ordinul al II-lea nedetectându-se nici urmă de „intermediar” înaintea eliminării CO<sub>2</sub>. Structura produsului final nu influențează etapa determinantă de viteză de aceea se admite că etapa determinantă de viteză reprezintă distrugerea caracterului aromatic al ciclului sidnonic urmată, rapid, de faza ireversibilă aceea de rearomatizare a derivatului de pirazol (107):



\* O parte din cercetările autorului prezentei monografii s-a efectuat în laboratorul profesorului Gotthardt unde a fost bursier al fundației „Alexander von Humboldt” în vara anului 1987

Studiile cinetice au fost efectuate în comparație cu reacția similară dintre azometinimine aciclice substituie și dipolarofili acetilenici, constatându-se valori apropiate ale constantelor vitezelor de reacție. Ambele reacții studiate prezintă valori negative ale entropiilor de activare ceea ce concordă cu desfășurarea proceselor concertate.

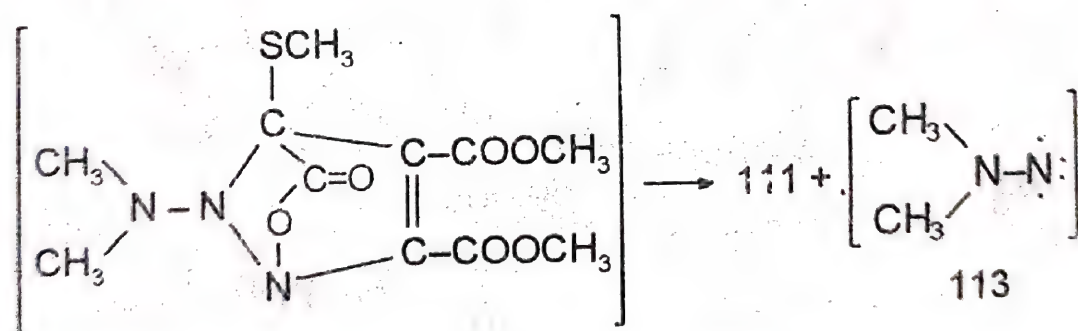
În două lucrări mai recente H. Gotthardt și colaboratorii<sup>52,53</sup> arată că în reacția de cicloadiție dintre 3-dimetilamino-4-(metiltio)sidnonă (108) și ester dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (109) s-au obținut: ester dimetilic al acidului 1-dimetilamino-5-metiltio-3,4-pirazoldicarboxilic (110), 5-metiltio-6-ceto-6H-1,2-oxazin-3,4-dicarboxilic (111) și ester trimetilic al acidului 1-metil-3,4,5-pirazoltricarboxilic (112) redând mecanismul reacțiilor realizate în schema următoare:



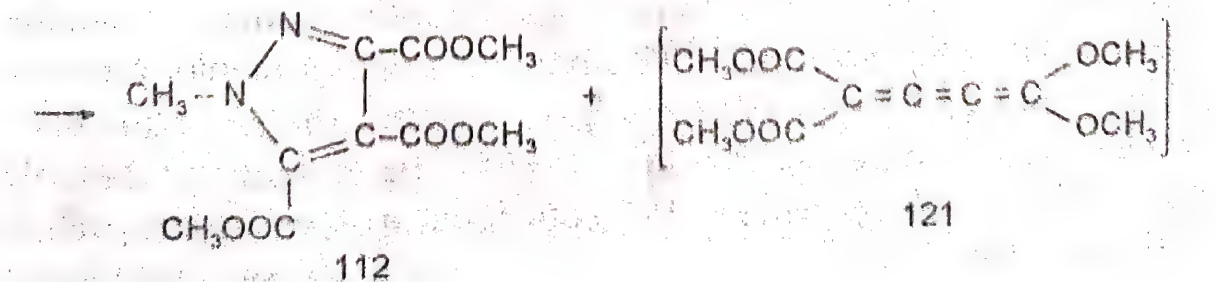
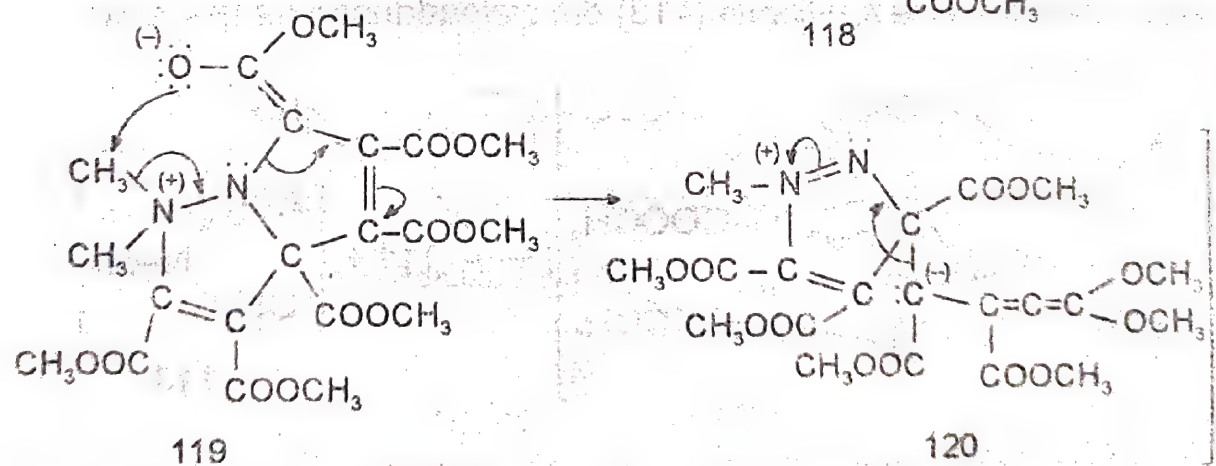
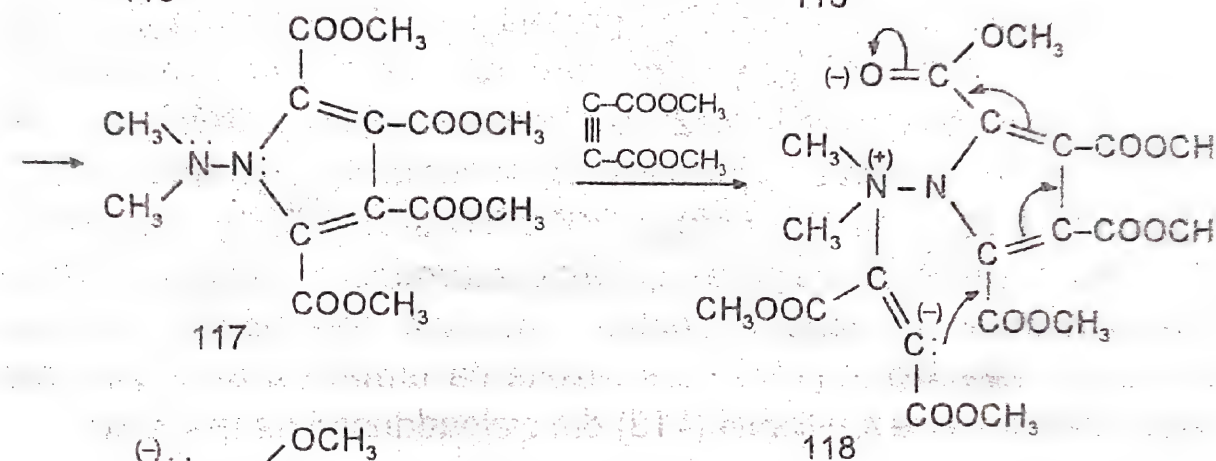
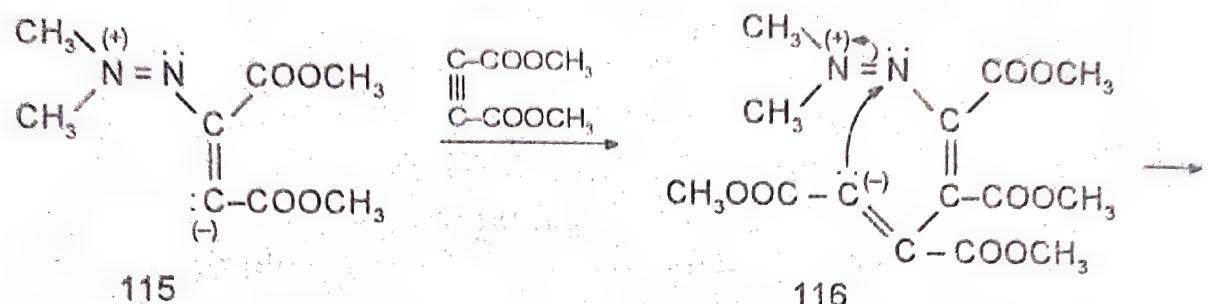
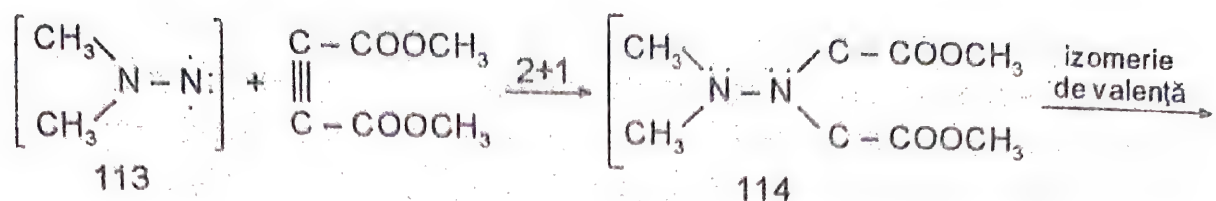
Dacă sinteza derivatului de pirazol (110) este ușor de explicat în virtutea exemplurilor prezentate pînă acum, avînd loc o decarboxilare a cicloadductului format, mai dificilă pare explicația care stă la baza obținerii celorlalți doi produși:



- datele fizice cum ar fi *spectrul de masă* care indică raportul  $m/e = 259$  pentru ionul molecular care corespunde pentru (111); această valoare corespunde produsului cicloadiției inițiale din care s-a eliminat gruparea dimetilaminază-nitrenică (113) care reacționează în continuare ca o altă moleculă de ester dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (109) conducând la intermediari care justifică și formarea lui (112), așa cum vom vedea în continuare; *spectrul de rezonanță magnetică nucleară* concordă cu formula structurală a lui (111): un singlet la  $\delta = 2,72$  ppm și câte un singlet la  $\delta = 3,98$  respectiv  $4,02$  ppm pentru  $\text{CH}_3\text{S}$  respectiv  $\text{CH}_3\text{O}$  (pentru cele două grupări metoxycarbonilice); *spectrul IR* al produsului (111) prezintă 2 vibrații atribuite la  $1750\text{ cm}^{-1}$  grupărilor carbonilice din structura celor 2 funcțiuni esterice și una la  $1725\text{ cm}^{-1}$  caracteristică grupării carbonilice din nucleul heterociclului discutat; spectrul de absorbție în UV-VIS arată 2 benzi la  $\lambda_{\text{max}}$  (log) =  $240(3,51)$  și  $346(3,89)$  nm, ultima fiind responsabilă de culoarea galbenă a produsului studiat. Studiul roentgonografic cu *raze X* confirmă în mod concludent structura produsului neașteptat (111) care rezultă ca urmare a unei concrete reacții de eliminare a nitrenei (113) din cicloadductul de mai sus:

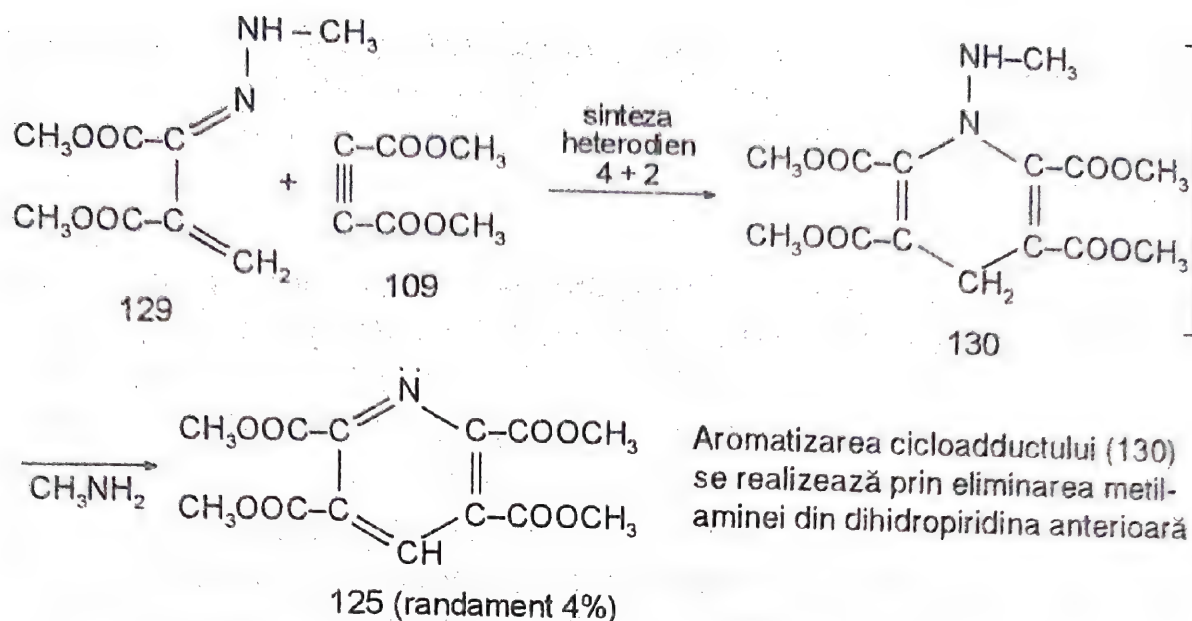


Structura esterului (112) a fost determinată pe baza analizelor cantitative și a spectrelor de masă (raportul  $m/e$  al ionului molecular =  $256$  cu  $\text{M}^+$   $25\%$ ), spectrul IR (2 vibrații atribuite grupărilor carbonilice din ester la  $1736$  și  $1717\text{ cm}^{-1}$ ); în spectrul RMN-H se obțin 3 semnale sub formă de singlet la  $\delta = 3,94$   $3,96$  și  $4,22$  în raport de  $3:6:3$ ; Mecanismul obținerii lui 112 este redat în aceeași lucrare<sup>59</sup> în modul următor:

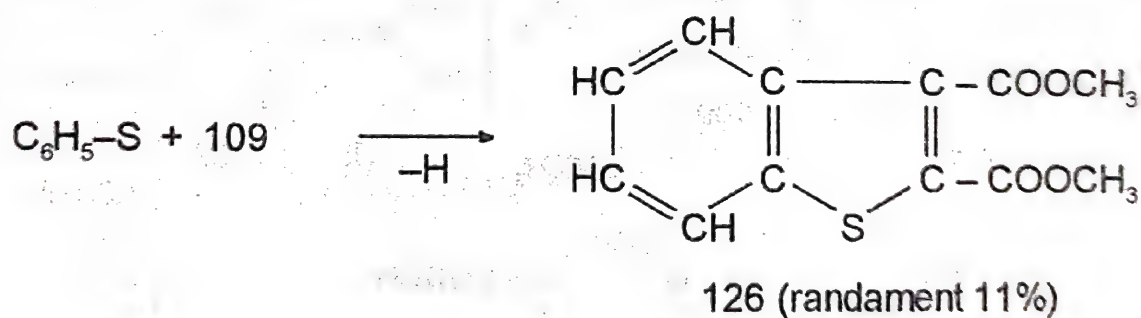








Formarea derivatului benzotiofenic (126) este raționalizată de către Gotthardt prin adăugarea radicalului feniltio la (109) urmată de ciclizarea ce include pierderea unui atom de hidrogen; în condițiile de temperatură utilizată în reacția studiată o asemenea transformare pare probabilă:



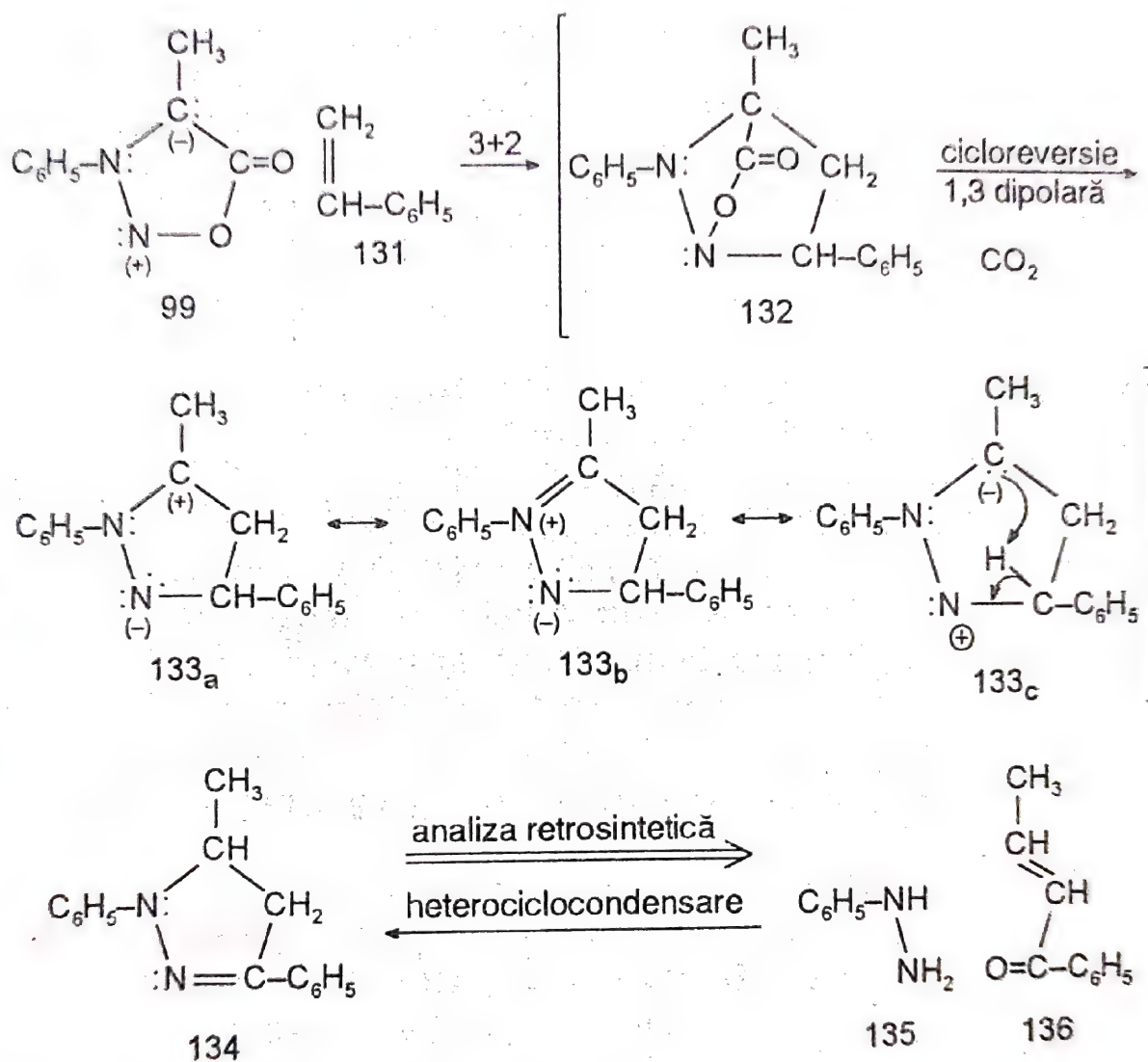
Structura compusului (126) a fost comparată cu cea a unui produs autentic preparat pe altă cale de către același autor<sup>55</sup>.

Cea mai studiată reacție a sidnonei (6) a fost cicloadiția de tip 3+2 cu dipolarofili care posedă dublă legătură:

2-Pirazolina (134) s-a obținut cu randament de 79% când sidnona disubstituită (99) s-a tratat cu stiren (131) în calitate de filodienă cu dublă legătură C=C<sup>47</sup> în concordanță cu mecanismul propus de

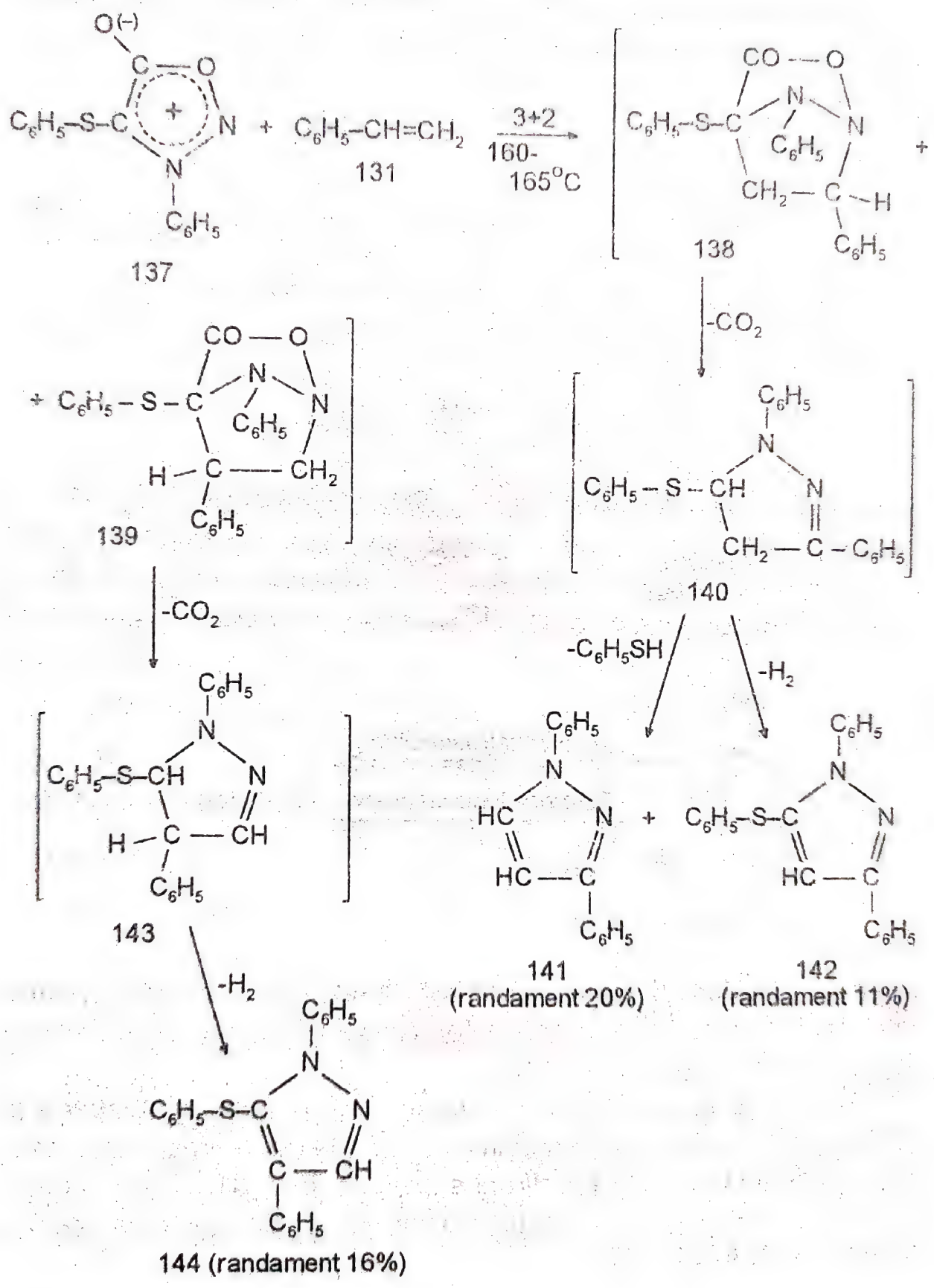


autori și care este în acord cu regulile de conservare a simetriei orbitalilor<sup>56,57</sup> și cu reacțiile de cicloreversie 1,3-dipolare<sup>54</sup>:



Aceeași 1,3-difenil-5-metil-pirazolina-2 (134) a fost obținută în urma unei analize retrosintetice prin heterociclocondensare fenilhidrazinei (135) cu -metacrilofenona (136).

Reacții de același tip au fost relatate și de către H.Gotthardt și R.Huisgen<sup>58</sup> în 1968 când au sintetizat o serie de 2-pirazoline substituite de tipul (134) utilizând stirenii substituiți. În 1981, H.Gotthardt și F.Reiter<sup>55</sup> arată că 3-fenil-4-feniltiosidnona (137) reacționează cu stirenul (131) în alt mod:

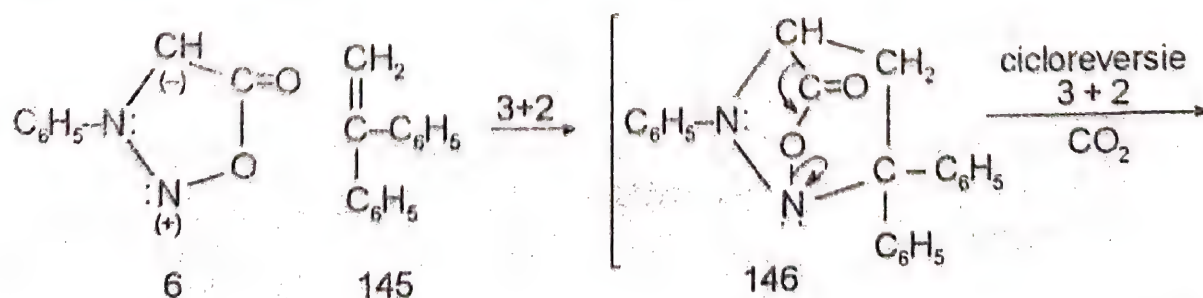


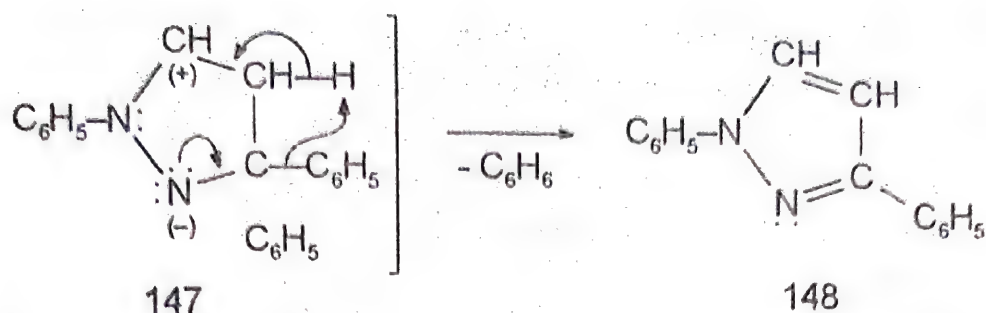


După realizarea reacției la temperatura de 160-165°C și după prelucrarea amestecului semicristalin prin distilare sub vid, în spectrul RMN nu s-a semnalat nici un proton pirazolinic. Prin cromatografie în strat subțire s-a reușit separarea pirazolilor regioizomeri (142 și 144) precum și pirazolul fără sulf (141): poziția deplasării chimice pentru protonul din poziția 4 a pirazolului (142) este cea a unui singlet net, ascuțit la  $\delta = 6,87$  ppm în timp ce pentru protonul din poziția 3 a regioizomerului (144) de la  $\delta = 8,02$  ppm arată puternica dezecrenare pe care o produce azotul din poziția vecină, 2 din ciclul pirazolic. Pirazolul (141) s-a dovedit identic cu cel preparat pe altă cale<sup>59</sup>.

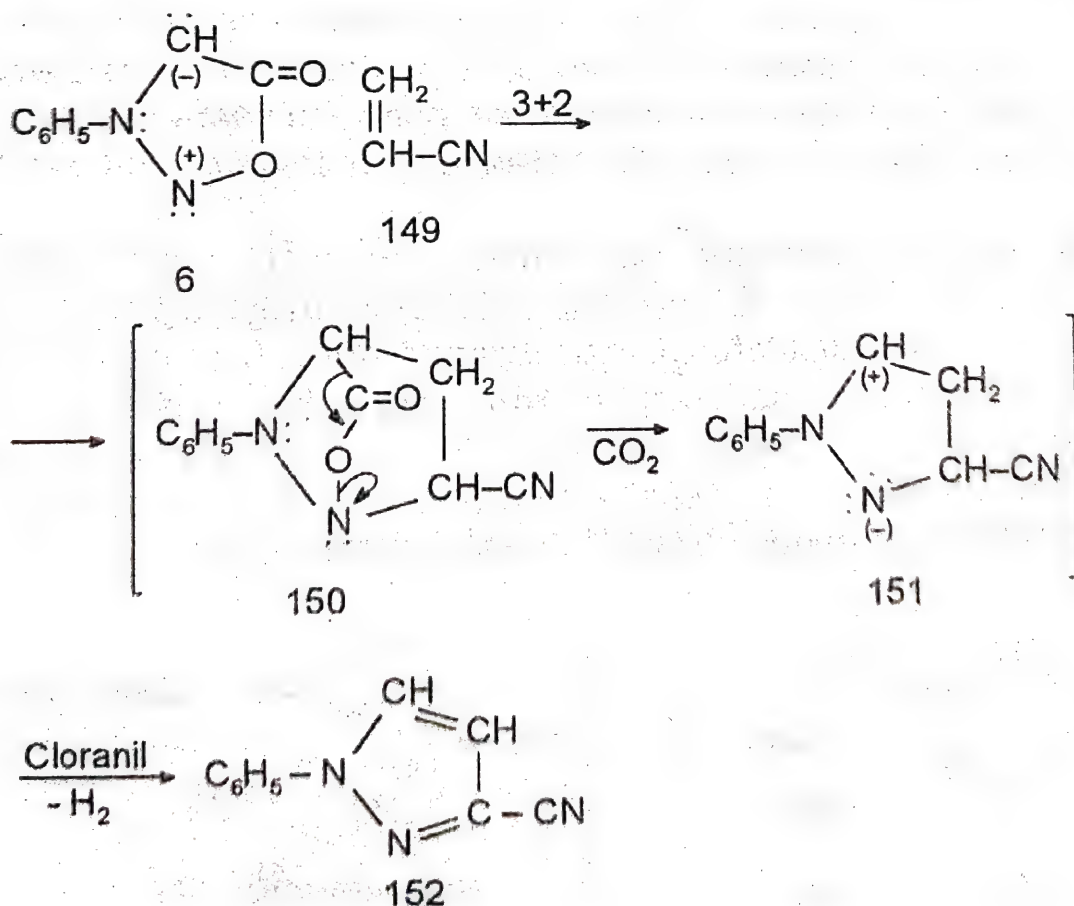
Menționăm că în acest caz, aspectul regioselectiv al cicloadiției 1,3 dipolare este ilustrat de obținerea într-o proporție asemănătoare a celor doi cicloadducti (138) și (139); printr-o ciclореversie de tip 1,3 dipolară se elimină dioxidul de carbon din (139) iar prin migrarea unui proton conduce la 2-pirazolina (143) care, în condițiile de reacție se aromatizează pierzând o moleculă de hidrogen – în acest mod se explică formarea lui (144). În mod asemănător se decarboxilează neizolabilul cicloadduct (138) care prin intermediul derivatului 2-pirazolinic (140) se aromatizează fie prin eliminarea tiofenolului obținându-se (141), fie prin eliminarea a 2 hidrogeni când rezultă (142).

Un rezultat interesant s-a remarcat în cazul reacției dintre 3-fenilidnona (6) și 1,1-difeniletene (145) când, în urma unei cicloadiții 1,3-dipolare a dipolarofilului cu legătură dublă homoatomică se propune formarea cicloadductului (146) care suferă o ciclореversie de același tip 1,3-dipolară eliminând  $\text{CO}_2$  și formându-se un nou 1,3-dipol azometiniminic ciclic (147) care se aromatizează prin eliminarea benzenului conducând la 1,3-difenilpirazolul (148)<sup>60</sup>:

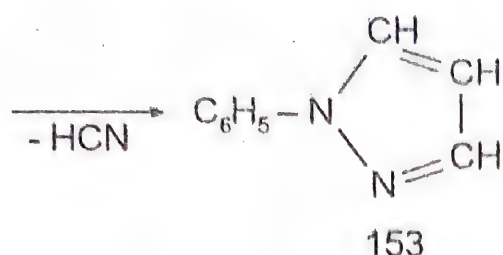




Același tip de rezultat s-a obținut când s-a folosit, în locul stirenului mono sau disubstituit,  $\alpha$ -metilstiren eliminându-se metan în locul benzenului în etapa de aromatizare a dipolului 1,3 de tipul (147). În cazul utilizării acrilonitrilului (149) cu dipolarofil cu dublă legătură homoatomică autorii<sup>61</sup> remarcă comportări similare cu observația că dacă se lucrează în prezența cloranilului, datorită acțiunii dehidrogenante a acestuia se obține nitrilul acidului 1-fenilpirazol-3-carboxilic (152) în timp ce în absența cicloranilului reacția decurge cu eliminarea acidului cianhidric obținându-se 1-fenilpirazolul (153):

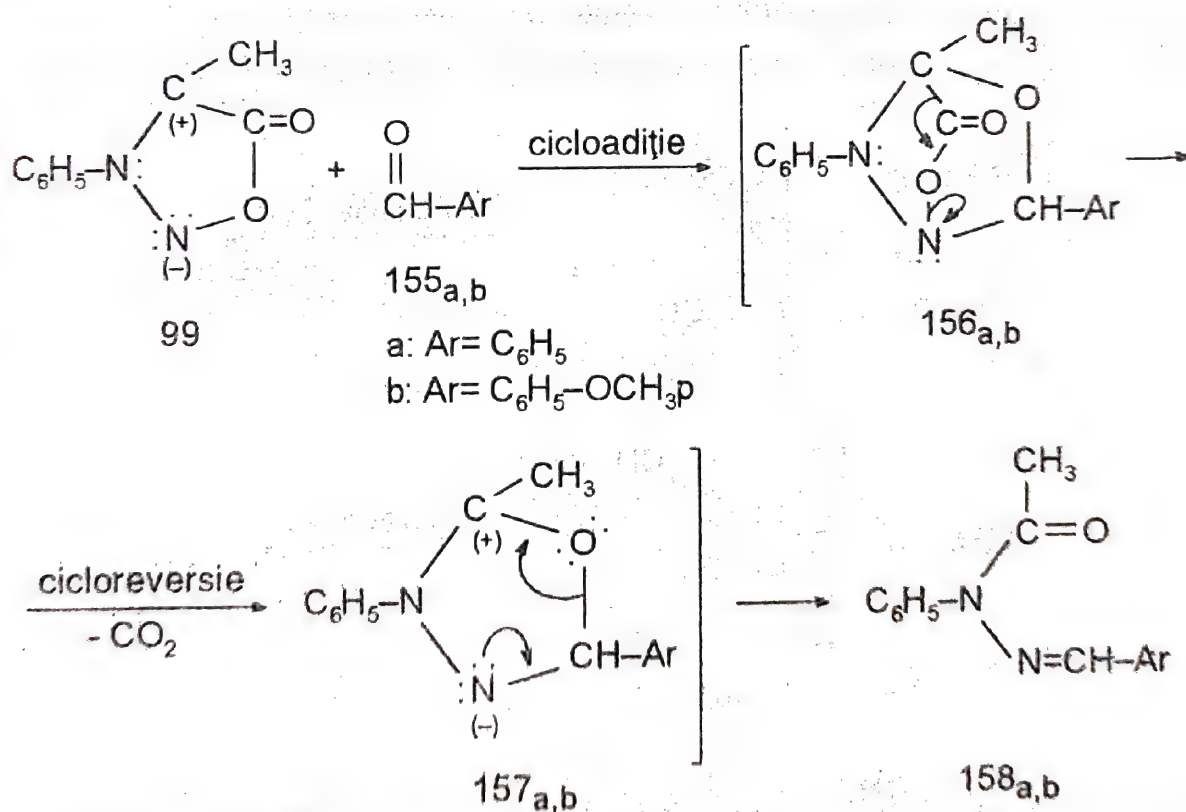






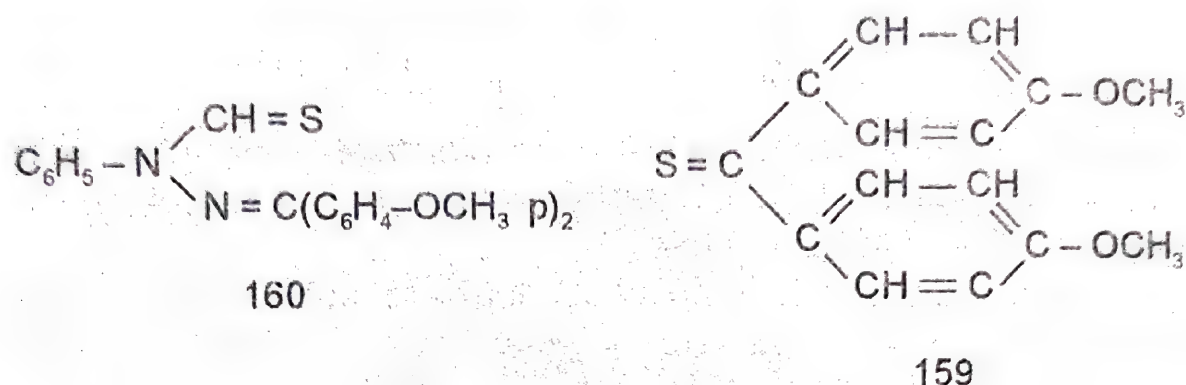
În același mod reacționează metacrilonitrilul și nitrilul acidului crotonic obținându-se 1-fenil-3-metilpirazol respectiv 1-fenil-4-metilpirazol cu randamente foarte bune.

Utilizarea dipolarofililor cu dublă legătură heteroatomică este menționată de către H. Gottardt și colaboratorii în 1968<sup>62</sup> care au utilizat aldehida benzoică (155<sub>a</sub>) sau aldehida anisică (155<sub>b</sub>) în reacția de cicloadiție dipolară cu 3-fenil-4-metilsidnona (99) obținând derivați ai hidrazinei de tipul (158):

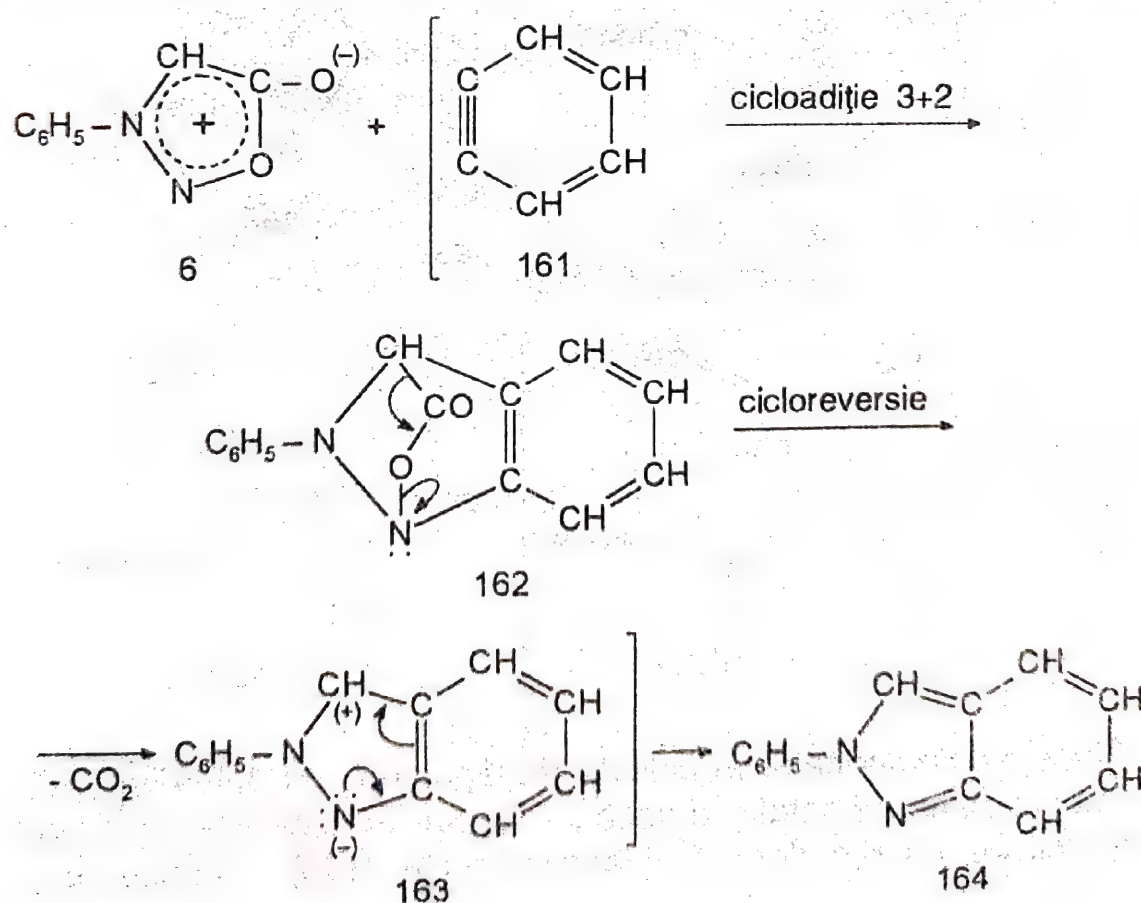


Folosirea tiocetonei în calitate de dipolarofil cu dublă legătură heteroatomică este relatată în aceeași lucrare în care 3-fenilsidnona (6) în reacție cu p,p'-dimetoxitiobenzofenona (159) conduce, prin

același mecanism de reacție care implică o cicloadiție urmată de cicloneversie 3+2, la derivatul  $\alpha$ -tioformilic al hidrazinei substituite (160):



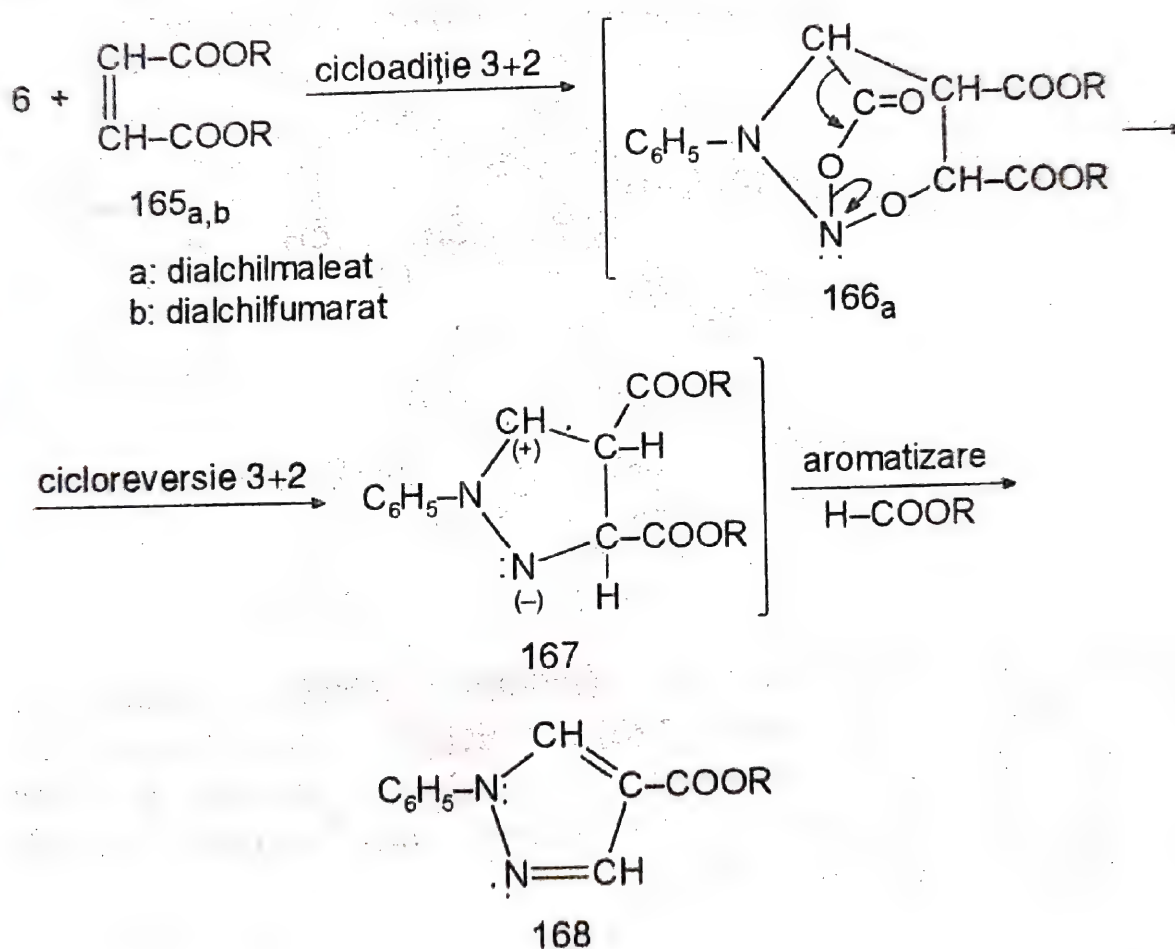
În lucrarea menționată<sup>62</sup> s-au menționat sinteze de compuși heterociclici de tipul indazolului (164) atunci când s-a generat „in situ” un binecunoscut dipolarofil cu tripla legătură -dehidrobenzenul sau *benzinul* (161) în mediul de reacție fiind prezentă 3-fenilsidnona (6):





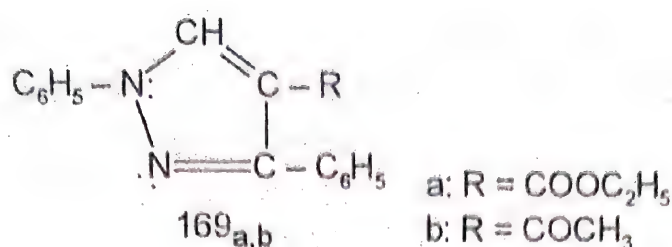
Deși studiul reacțiilor de cicloadiție cu dipolarofili cu triplă legătură a fost tratat ceva mai înainte (p.25-31) menționăm că am preferat să redăm comportarea benzinului ca dipolarofil în acest loc considerînd că indazolul poate fi socotit un derivat al hidrazinei poli-substituite și ciclice de tipul hidrazinelor (158).

Revenind la dipolarofili cu dublă legătură homoatomică C=C, să menționăm utilizarea esterilor acizilor dicarboxilici nesaturați cum sînt cei ai acidului maleic și ai izomerului său geometric, acidul fumaric:

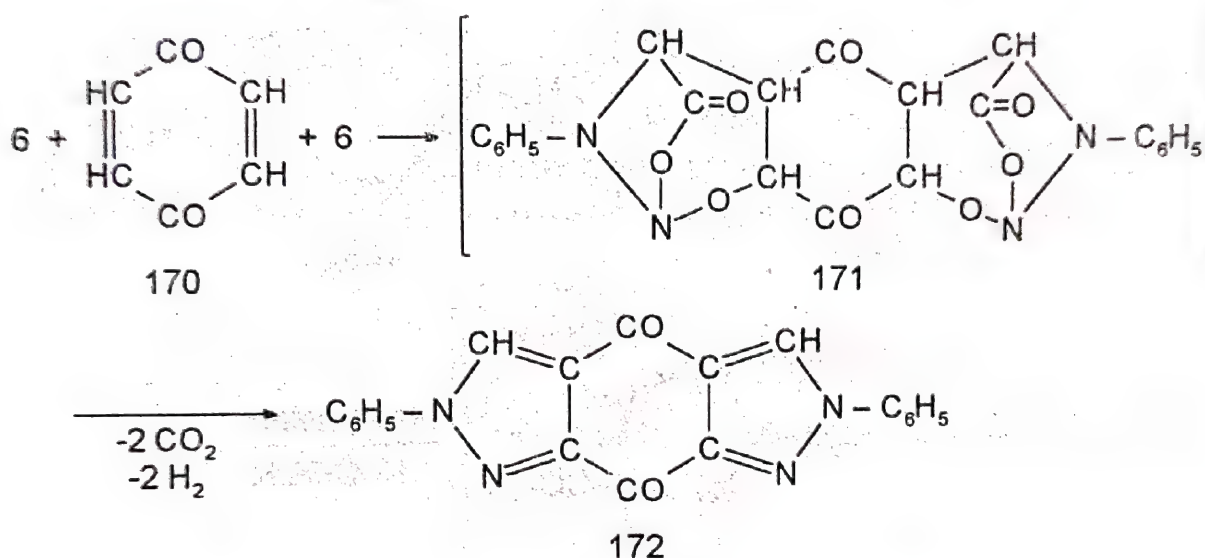


S-au obținut esteri ai acidului 1-fenil-pirazol-4-carboxilic (168) prin intermediul cicloaductului 166 și a 1,3-dipolului 167 care se aromatizează ușor cu eliminarea acidului formic corespunzător.

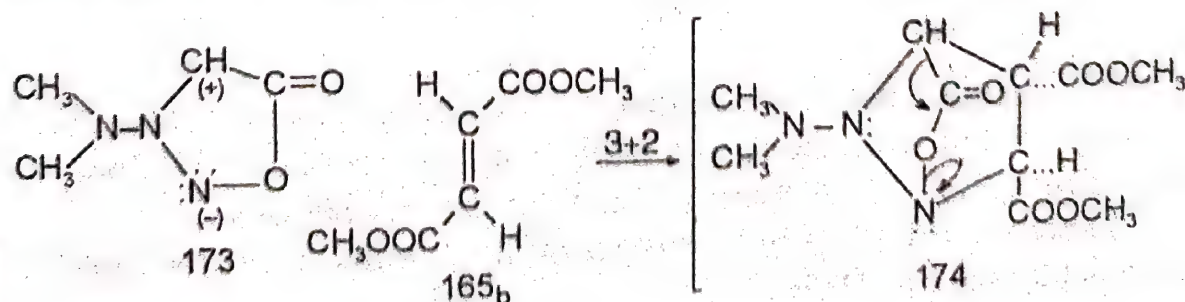
Cinamatul de etil și benzilidenacetona conduc în același mod la pirazoli trisubstituiți (169<sub>a,b</sub>):



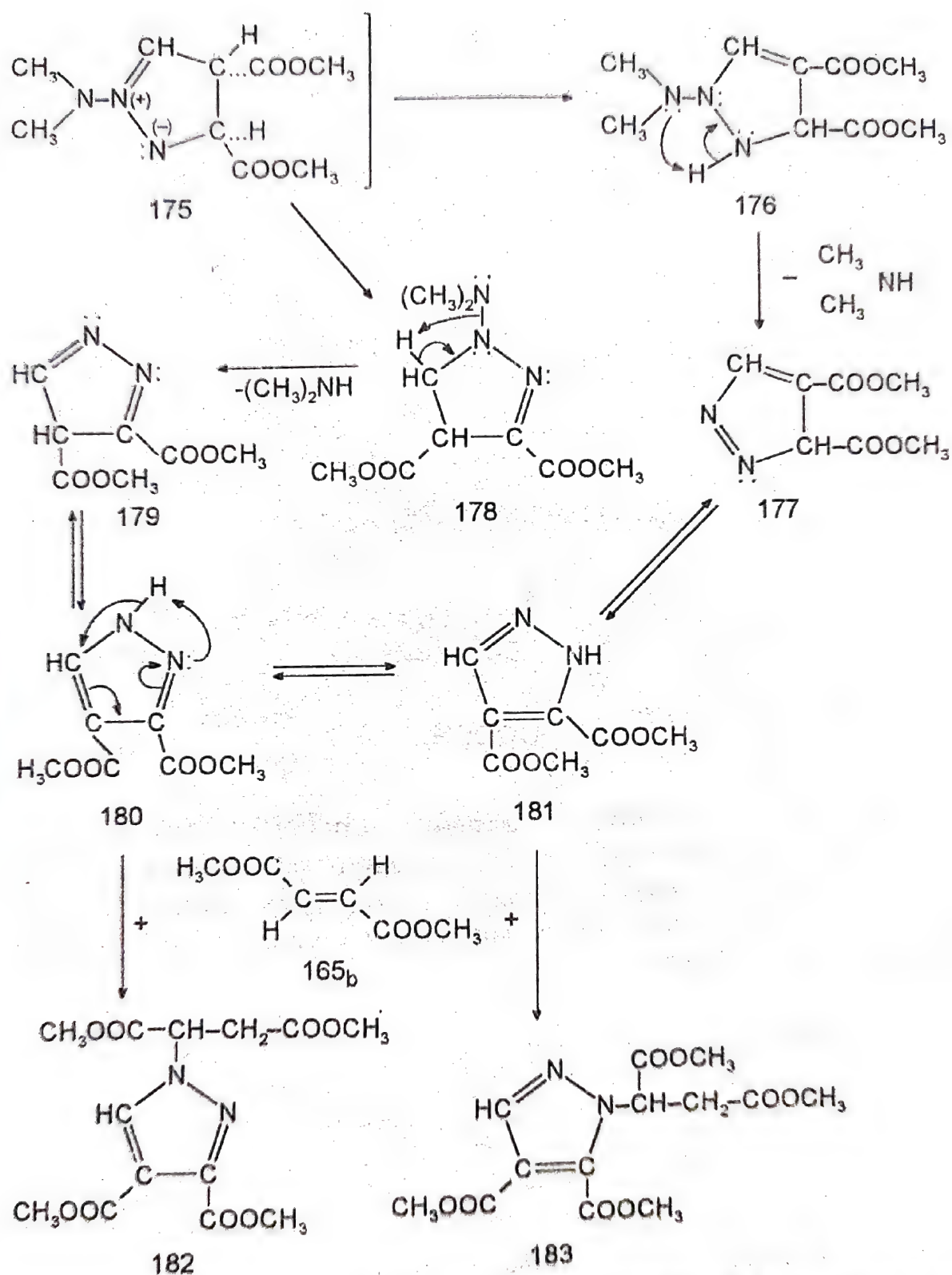
De fapt, primul exemplu de cicloadiție dipolară de tip 1,3 a fost, în cazul utilizării dipolarofililor de acest tip, cel redat în anul 1956<sup>26</sup> de către D.L.Hammick și D.J.Voaden care, folosind p-benzochinona (170) au reușit să realizeze chiar o dublă cicloadiție 1,3-dipolară dată fiind prezența a două duble legături C=C din molacula chinonei:



Profesorul H.Gotthardt utilizând o sidnonă substituită în poziția 3 a ciclului cu restul dimetilamino (173) în reacția de cicloadiție cu dimetilfumarat (165<sub>b</sub>) arată că mersul reacției este cu totul altul; nereușind să determine cu certitudine structura compusului final pentru care dă două alternative (182 sau 183):

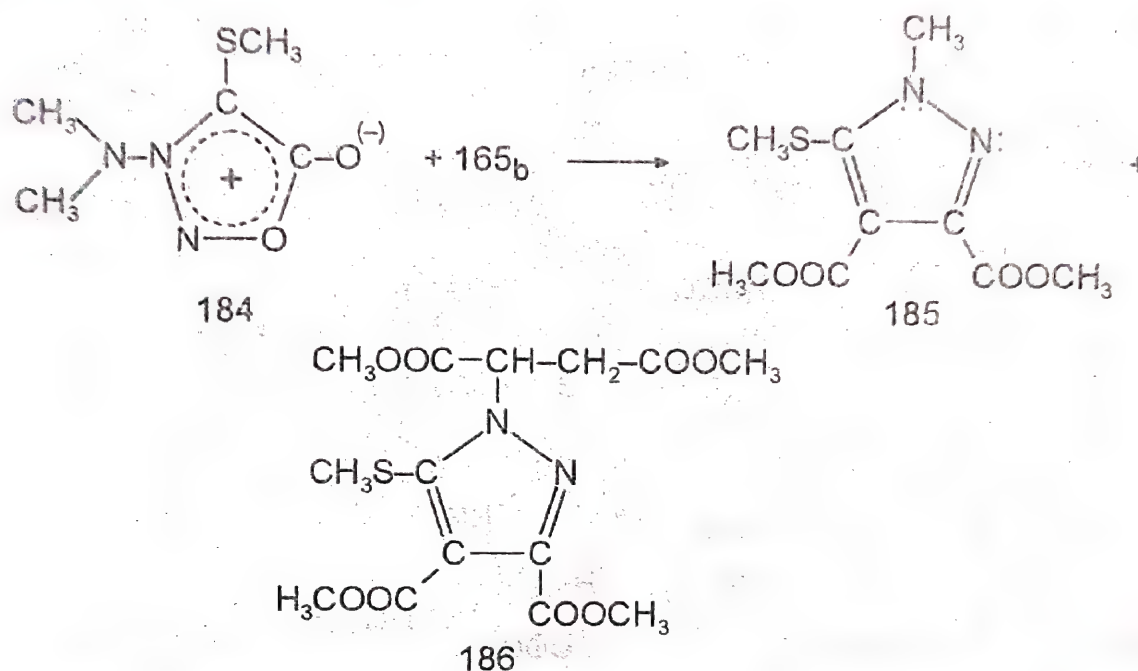




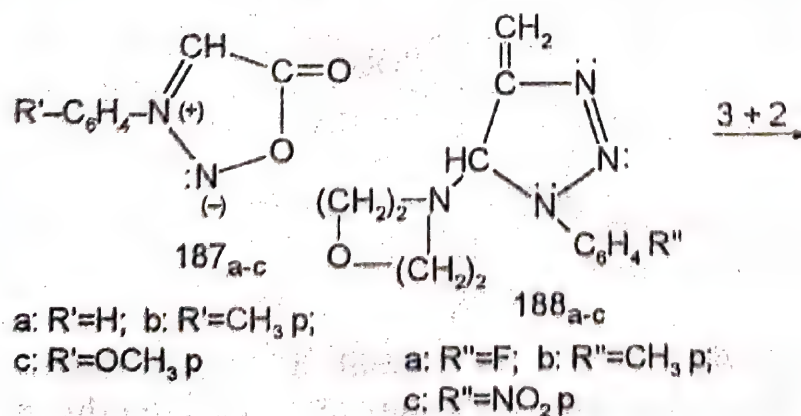


Caracterizarea spectrală a pirazolilor izomeri obținuți cu randament doar de 12% a putut discerne cu certitudine dacă produsul

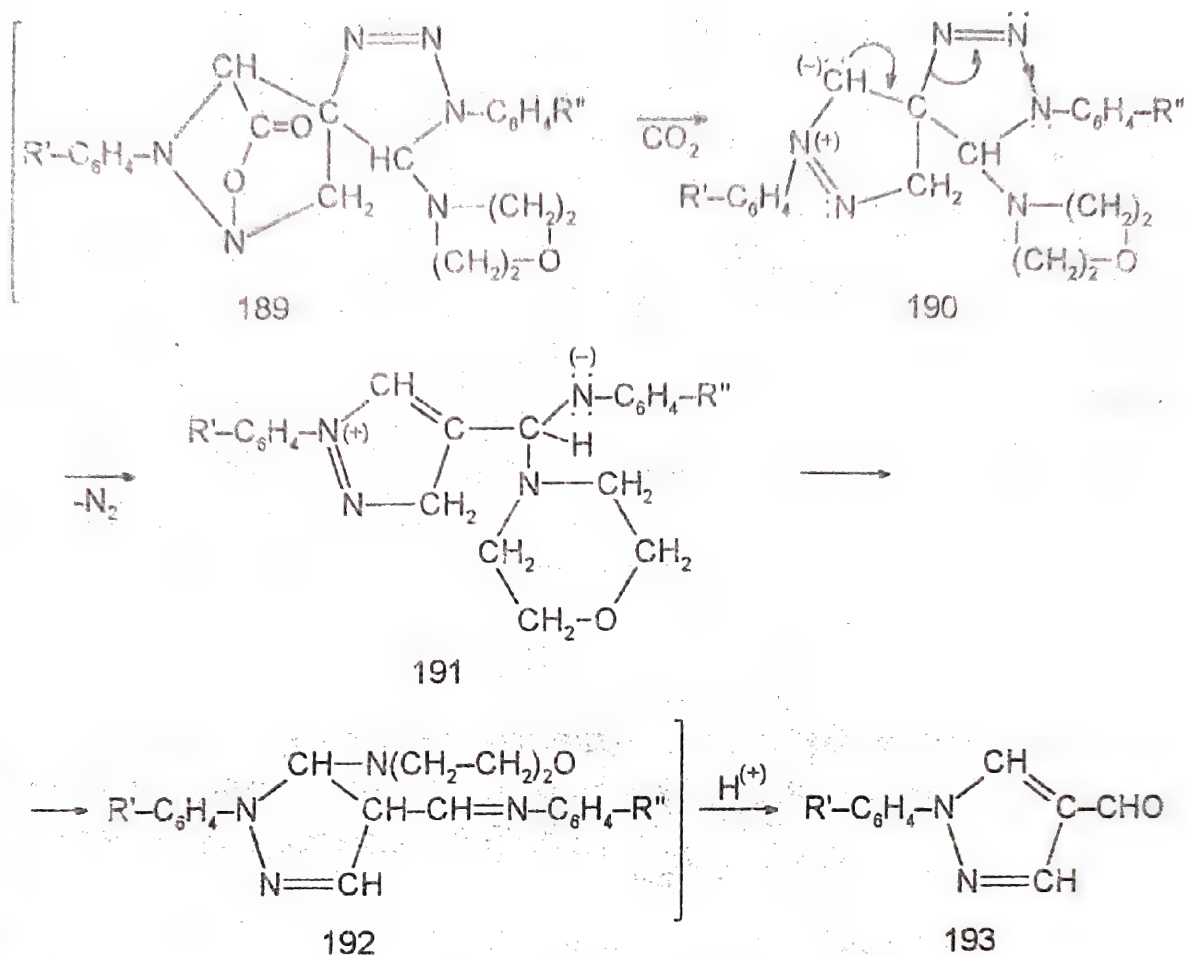
obținut este un singur compus pirazolic sau un amestec de izomeri. În cazul în care a folosit o sidnonă disubstituită cum este 3-dimetilamino-4-metilsidnona (184) s-a putut izola esterul dimetilic al acidului 1-metil-5-metiltio-pirazol-3,4-dicarboxilic (185) precum și esterul metilic al acidului 1-/ 1,2-bis(metoxycarbonil)etil-/5-metiltio-pirazol-4-carboxilic (186):



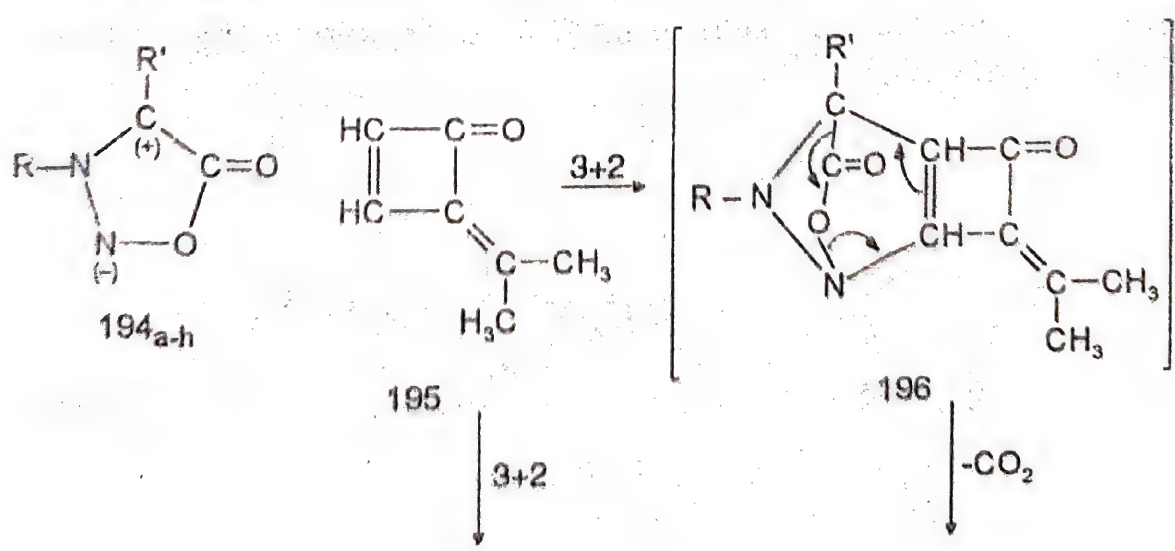
Un rezultat deosebit îl constituie obținerea unor 4-formil-1-arylpirazoli de tipul (193) prin reacție dintre sidnonele (187acc) și 5-amino-4,5-dihidro-4-metilen-v-triazolii (188acc) la temperaturi cuprinse între 110°-140°C via cicloadducțiilor corespunzătoare din care se elimină  $\text{CO}_2$  și  $\text{N}_2$ <sup>63</sup>:

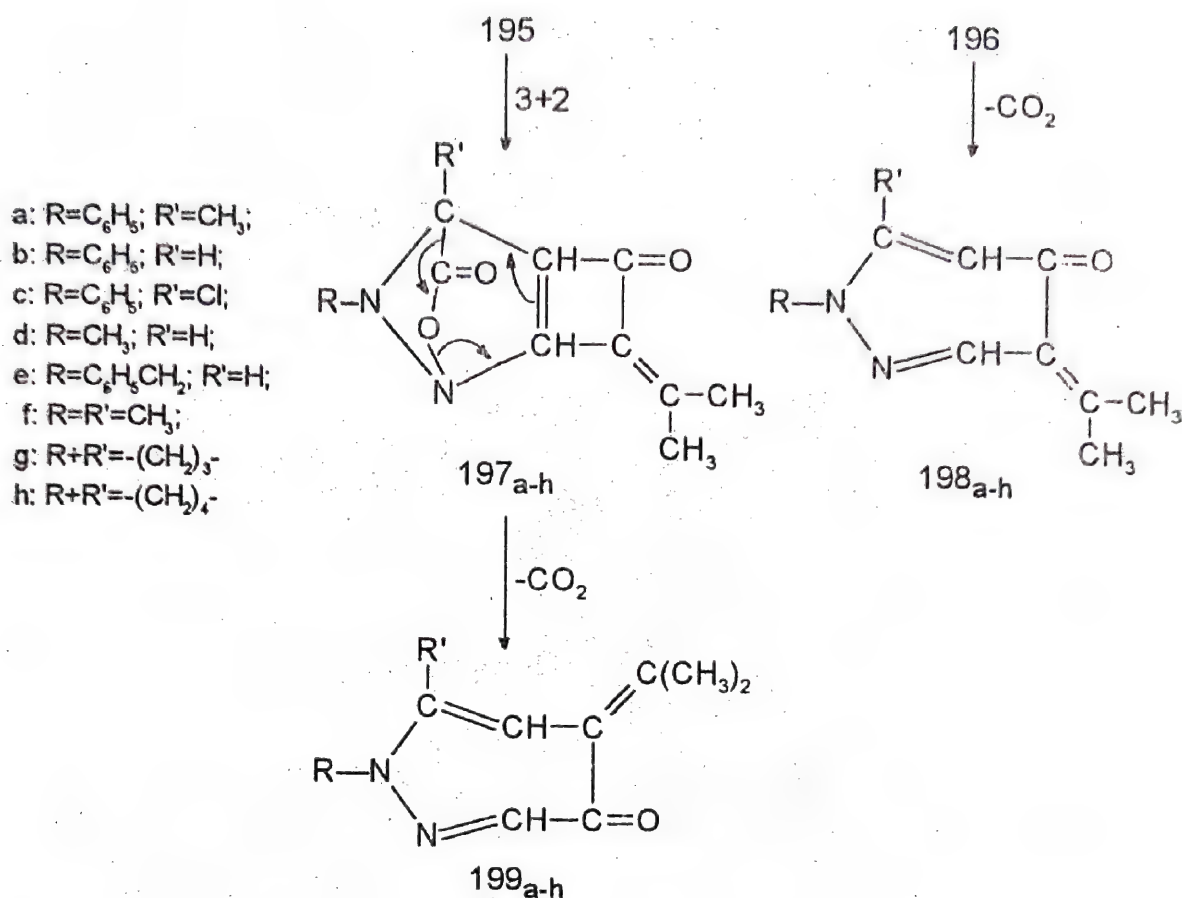




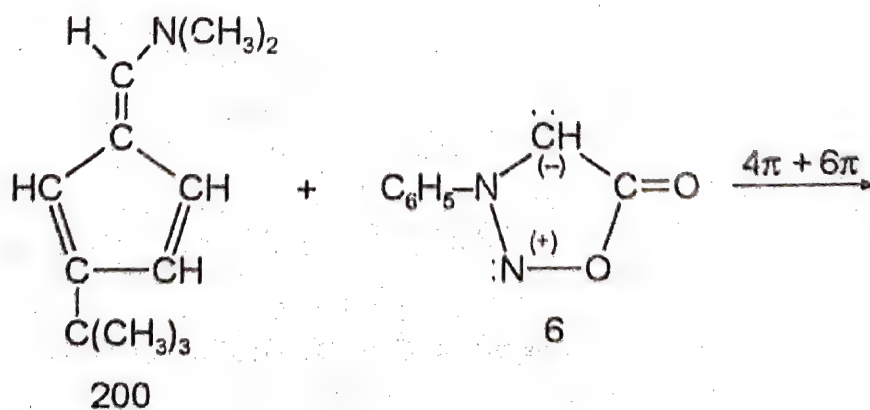


Mai recent, în 1987 F.-J.Mais și colaboratorii<sup>64</sup> au reușit să sintetizeze diazepinone regioizomere (198 și 199) prin reacția dintre siddononele (194<sub>a-h</sub>) și izopropiliden-ciclobutenona (195):

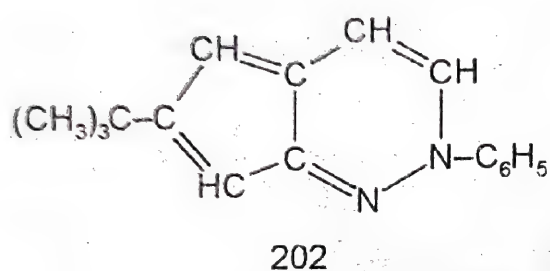
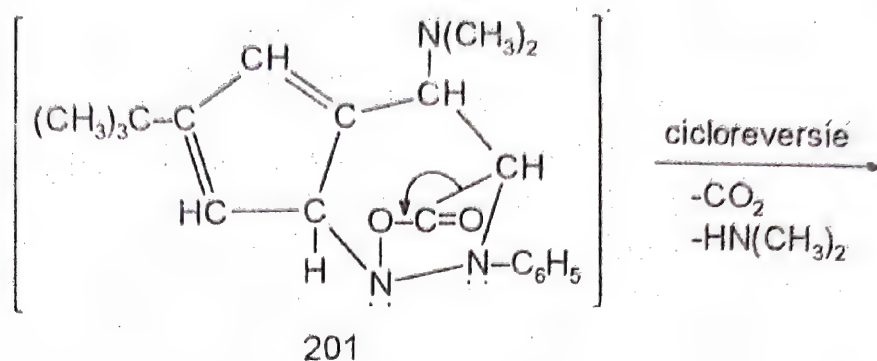




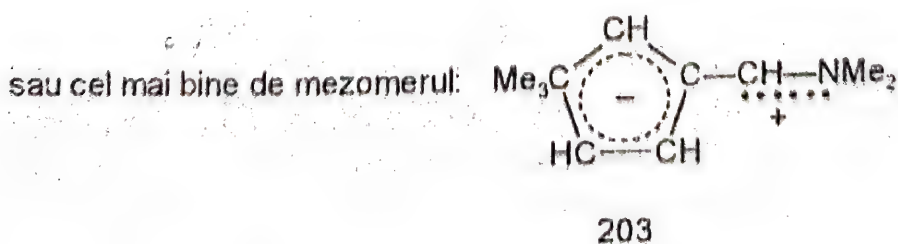
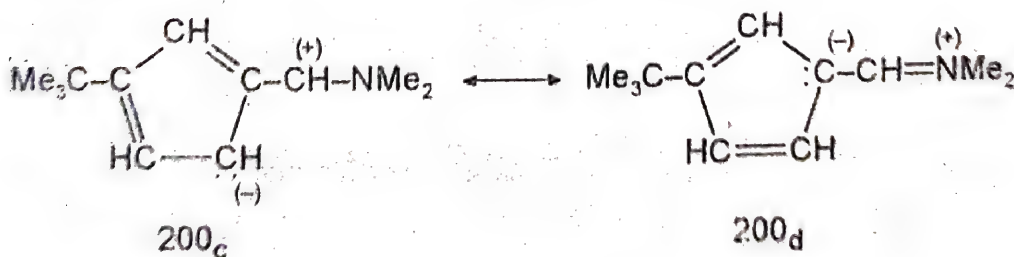
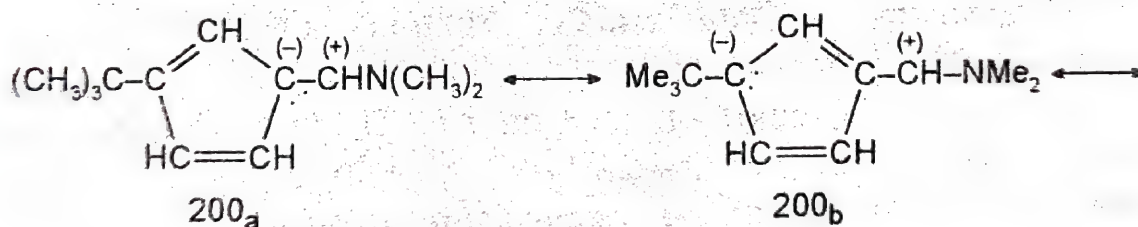
În lucrări recente H.Kato<sup>65-67</sup> studiază cicloadiții dipolare de tip 1,3 ale compușilor mezoionici cu troponă, fulvene obținând ciclopenta(d)piridazina (202) prin reacția dintre 6-dimetilamino-2-tert-butilfulvena (200) și 3-fenilsidnona (6); autorii propun o cicloreversie dipolară de tip 1,3 prin eliminarea  $CO_2$  și de asemenea eliminarea dimetilaminei din (201):





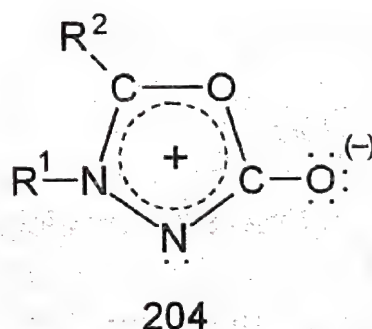
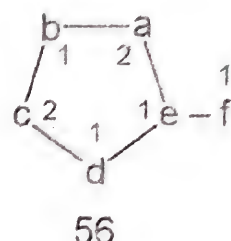


Reacția reprezintă un exemplu de cicloadiție de tip  $4\pi + 6\pi$  participând sistemul de 10 electroni  $\pi$  4 din sidnonă iar 6 fulvena care poate fi reprezentată de structurile limită (200<sub>a-d</sub>):

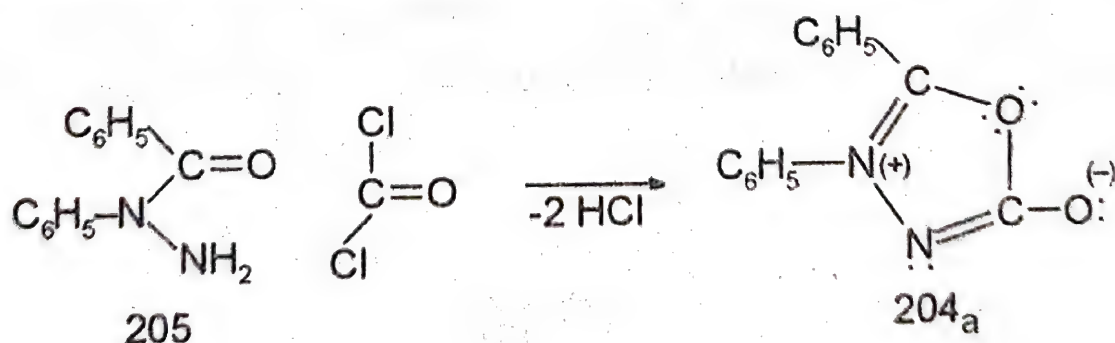


### I.5. Compuși înrudiți cu sidnonele: izosidnone, sidnonimine

Din categoria compușilor mezoionici heteociclici de tipul A, care corespund modelului structural (56), în care atomii participă cu un număr de 2 sau 1 electron la scrierea structurală a moleculei în discuție, fac parte și IZOSIDNONELE cu structura mezoimerului (204) care reprezintă cel mai probabil această categorie de compuși sintetizați:

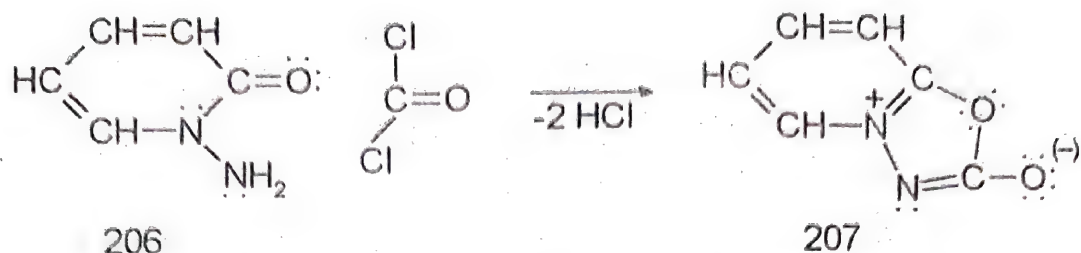


M.Hashimoto și M.Ohta<sup>68</sup> arată că prin tratarea N-benzoil-N-fenilhidrazinei (205) cu fosgen se obține 4,5-fenilizosidnona (206) ca o substanță stabilă cu dipolmomentul de 7,82 D (determinat în benzen) valoare care se încadrează foarte bine în domeniul valorilor determinate pentru majoritatea compușilor mezoionici:

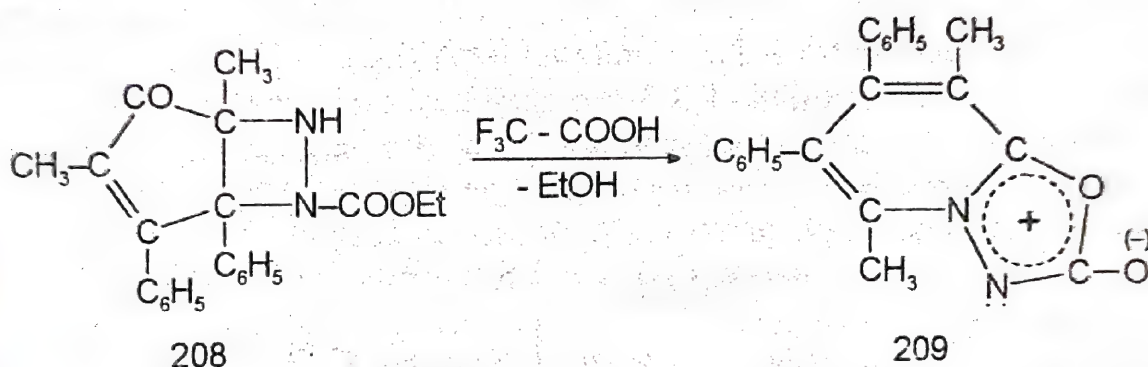


K.Moegerle<sup>69</sup> a sintetizat de fapt pentru prima dată un compus biciclic cu structură de benzoizosidnonă (207) la tratarea 1-amino-2-piridonei (206) cu fosgen:

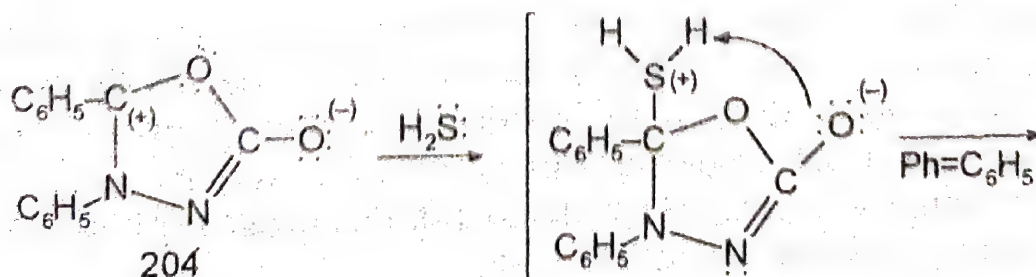
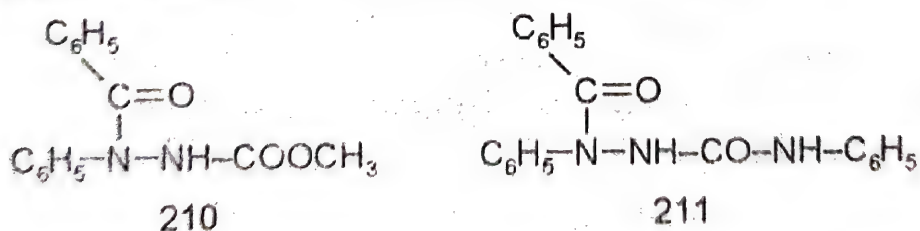


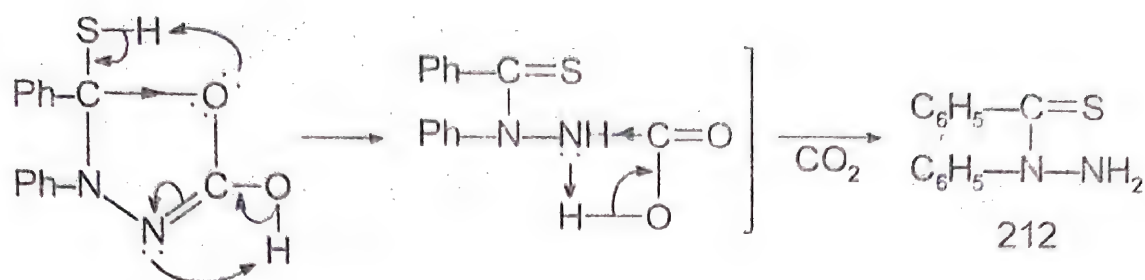


Un compus de același tip de structură (209) a fost sintetizat în 1974 de către D.Mackay și L.L.Wong<sup>70</sup> printr-o neobișnuită izomerizare sub acțiunea acidului trifluoroacetic a esterului etilic al acidului biciclic azetidinic (208):

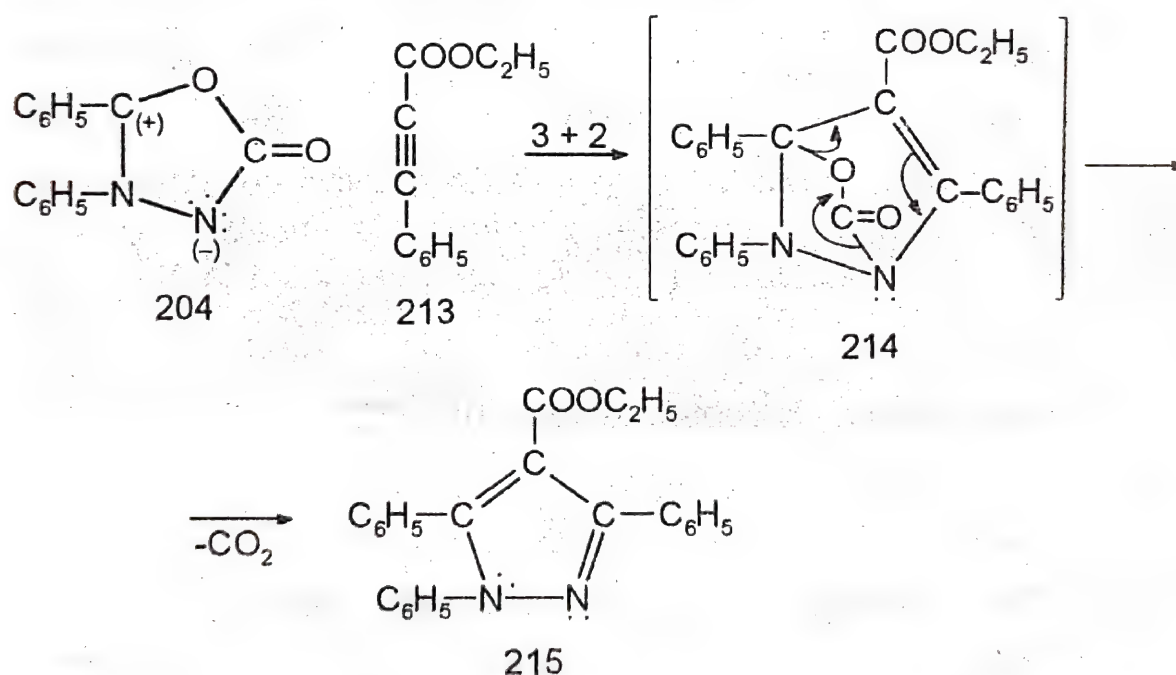


Izosidnonele sînt mai reactive față de reactivii cu caracter nucleofil comparativ cu sidnonele izomere<sup>10</sup>: la încălzire în apă, 4,5-difenil-izosidnona (204) se deciclicează conducînd la N-benzoil-N-fenil hidrazina (205), cu alcool metilic se obține derivatul de uretan (210) iar cu anilină se obține derivatul de uree substituită (211) cu (H<sub>2</sub>S) se obține N-fenil-N-tiobenzoilhidrazina (212):



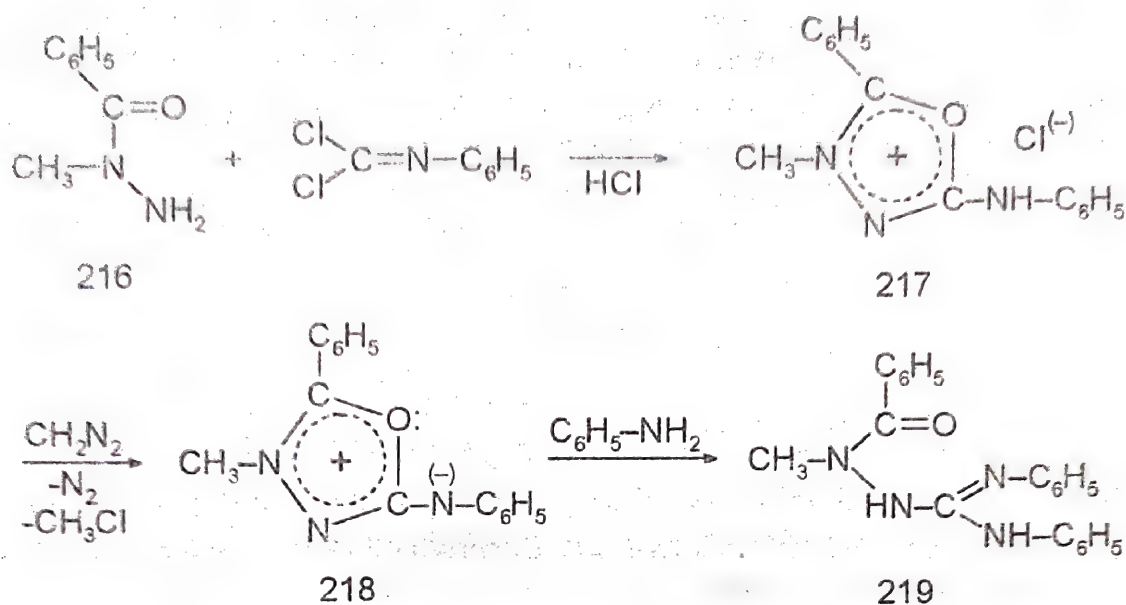


R.Huisgen și colaboratorii<sup>59</sup> descriu numeroase reacții ale izosidnonelor în calitate de dipoli 1,3 cu alchene, combinații carbonilice ca dipolarofili și chiar cu derivați acetilenici ca dipolarofili cu triplă legătură; astfel, 4,5-difenil izosidnona (204) în reacție de cicloadiție 1,3 dipolară cu esterul etilic al acidului fenilpropilic (213) conduce la esterul etilic al acidului 1,3,5-trifenilpirazol-4-carboxilic (215) prin intermediul cicloaductului neizolabil (214) din care se elimină, ca în toate cicloneversibilele menționate în această lucrare,  $\text{CO}_2$ :

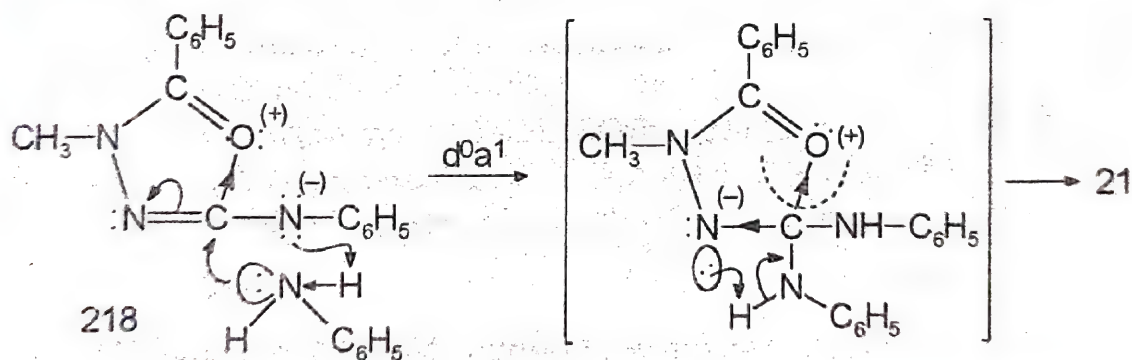


N-benzoil-N-metilhidrazina (216) se transformă în clorura de 1,3,4-oxadiazoliu trisubstituită (217) care pierde o moleculă de acid clorhidric la tratare cu diazometan conducând la un compus galben cu structură de 1,3,4-oxadiazol-2-imină mezoionică care se numește și anhidro hidroxid de 2-amino-1,3,4-oxadiazoliu (218); se poate denumi și izosidnonimina:

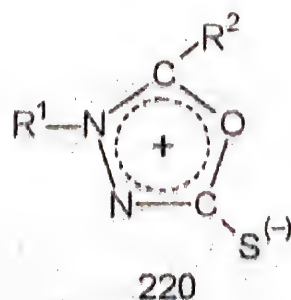




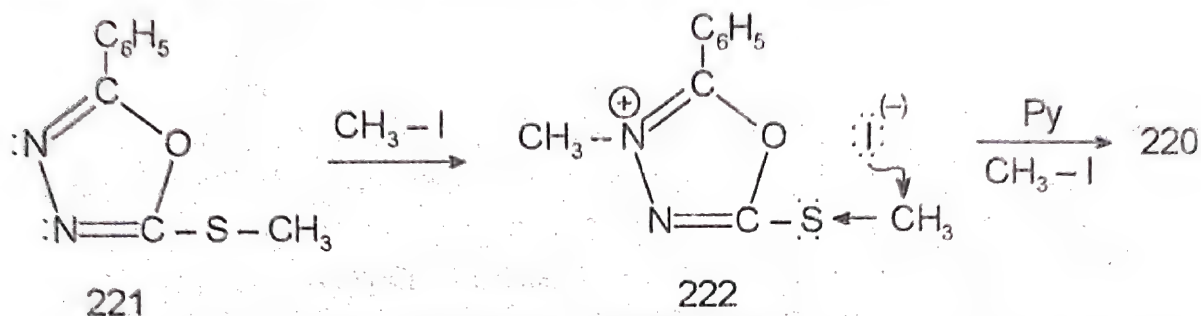
Anilina deschide ciclul compusului (218) obținându-se compusul aciclic (219) probabil după următorul mecanism:



S-au sintetizat compuși mezoionici cu structura (220) care pot fi considerați analogi cu sulf în exociclu ai izosidnonelor<sup>71</sup>:

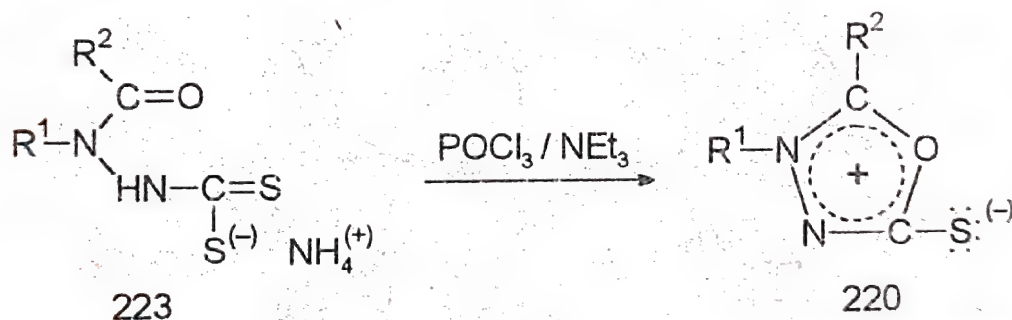


Prin alchilarea cu iodură de metil a 2-fenil-5-metiltio-1,3,4-oxadiazolului (221) s-a obținut iodura de 2-fenil-5-metiltio-3-metil-1,3,4-oxadiazoliu (222) care prin încălzire în piridină suferă o demetilare la nivelul grupării metiltio conducând la compusul (220):

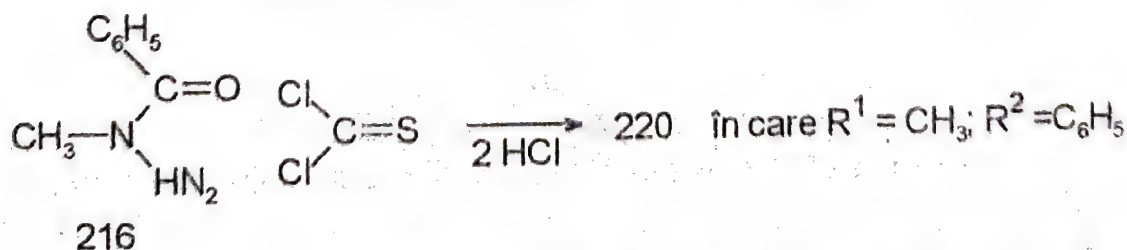


Există, în prezent, trei metode pentru sinteza compușilor mezo-ionici de acest tip, și anume:

1. Ciclizarea sărurilor de amoniu ale derivaților de acid ditiocarbamic (223) realizată cu un amestec de oxiclorură de fosfor și trietilamină<sup>72</sup>:



2. Heterociclocondensarea N-benzoil-N-metilhidrazinei (216) cu tiofosgen metodă descrisă de către R.Grashey și colaboratorii în 1970<sup>73</sup> și doi ani mai târziu de către A.Ya.Lazaris și A.N.Egorokin<sup>74</sup>:

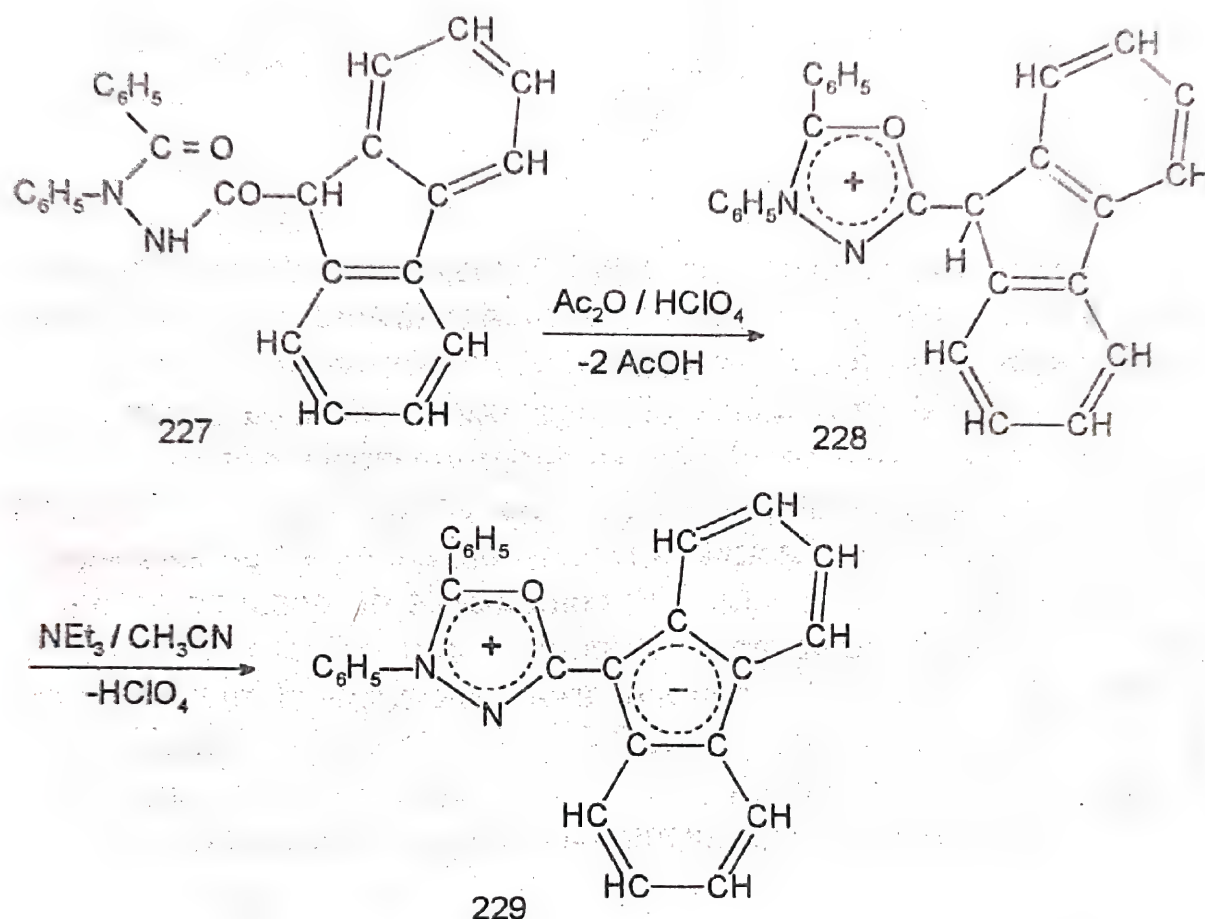


3. Heterociclocondensarea aceleiași tip de hidrazină nesimetric substituie (216) cu sulfura de carbon și N, N-dietilcarbodiimida care



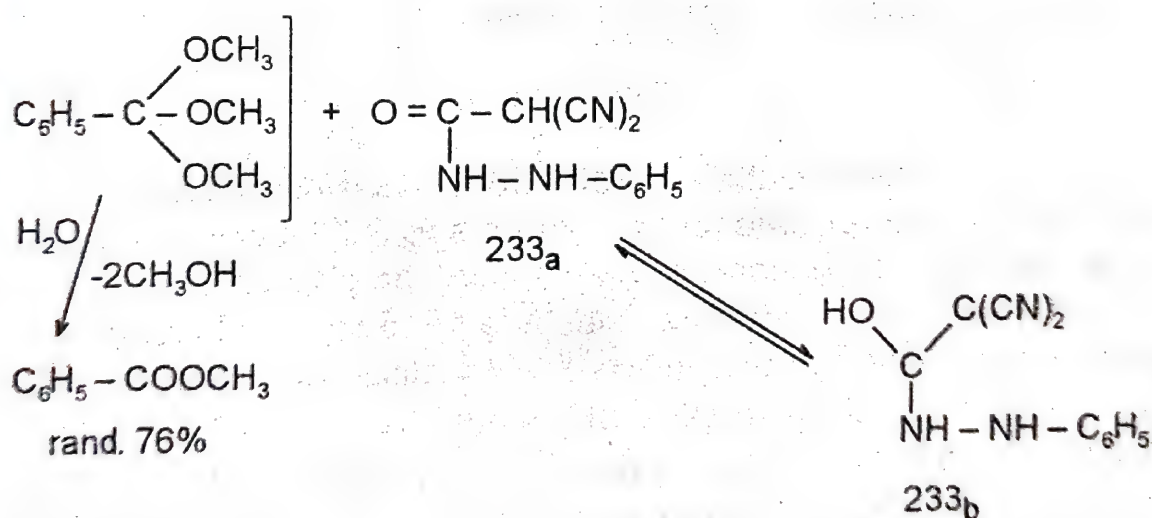
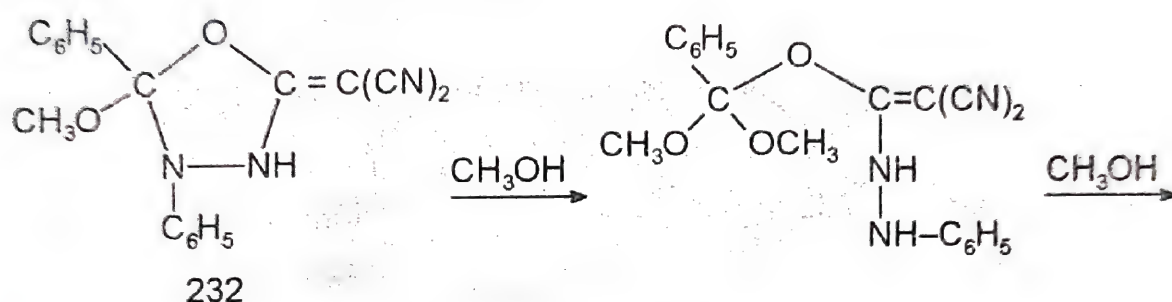
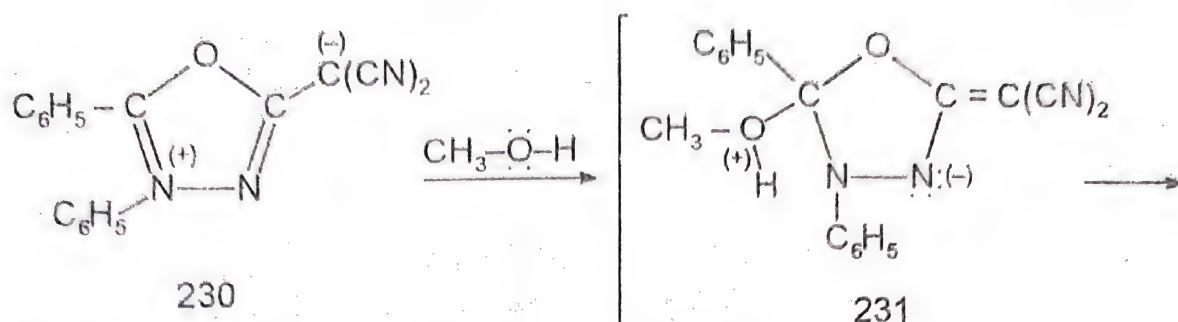


N,N'-diacilhidrazine (227) obținând o sare de 2-/9-fluorenil/-4,5-difenil-1,3,4,-oxadiazoliu (228) care la tratare cu trietilamină în mediu de acetonitril conduce la un compus mezoionic, solid, de culoare purpurie cu p.t. de 105-106°C (229):

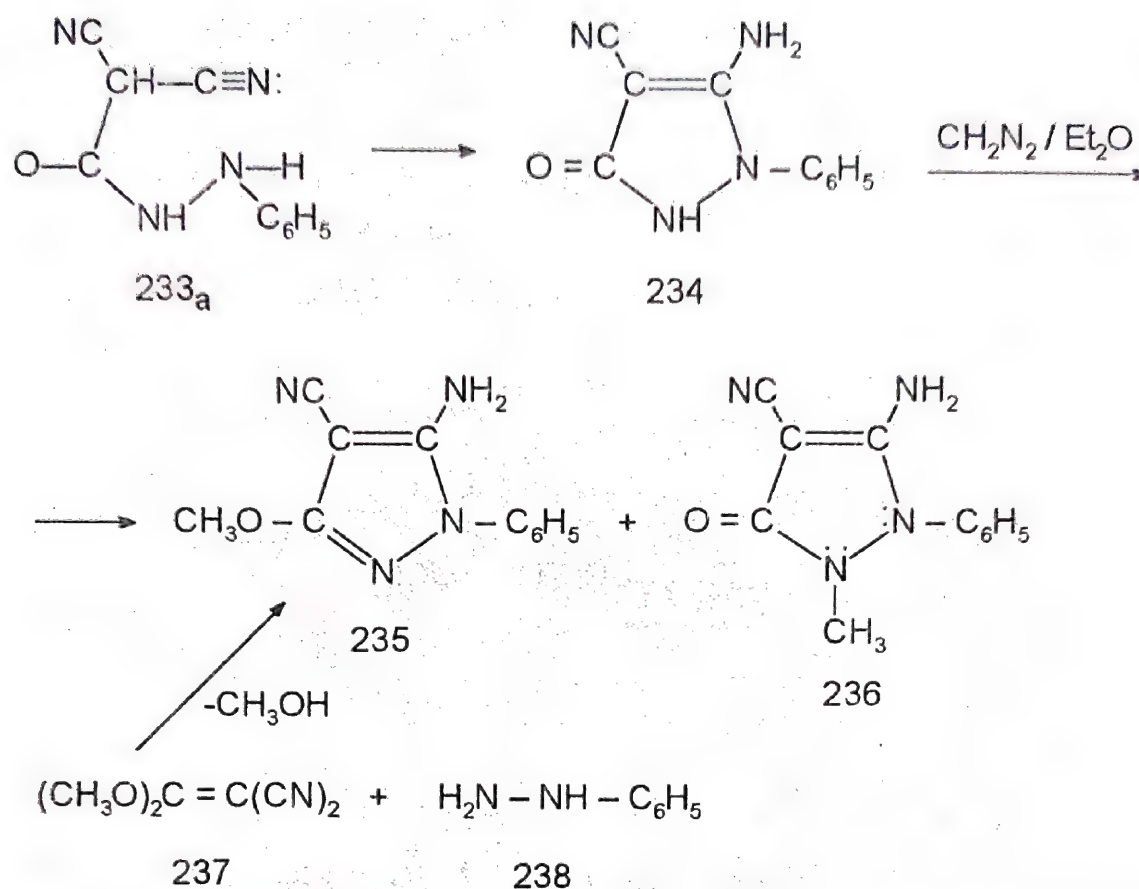


În lucrarea de diplomă elaborată de către K.-H.Schenk la Universitatea din Wuppertal sub conducerea profesorului Hans Gotthardt<sup>77,78</sup>, se studiază comportarea chimică a unei combinații mezoionice de tipul (225) și anume 4,5-difenil-1,3,4-oxadiazoliu-2-dicianmetanura (230) insistându-se asupra reacției pe care acest compus mezoionic o dă cu metanolul și oxigenul sub formă de singlet; autorii constată o reacție surprinzătoare care are loc doar în prezența camerei, cu randament de 92% (233<sub>a</sub>=233<sub>b</sub>) împreună cu banzoat de metil cu randament de 76%. În absența metanolului reacția nu are loc:





Compusul 233 se ciclizează, la încercarea de recristalizare în derivatul de amino-pirazol (234) care, pentru certificarea structurii, a fost tratat cu o soluție eterică de diazometan obținându-se un amestec de pirazoli izomeri (235 și 236) în raport de 72% / 28% și care au putut fi separați prin cromatografie în strat subțire. Pirazolul O-metilat (235) a fost sintetizat într-o reacție independentă prin tratarea 1,1-dician-2,2-dimetoxietenei (237) cu fenilhidrazida (238):

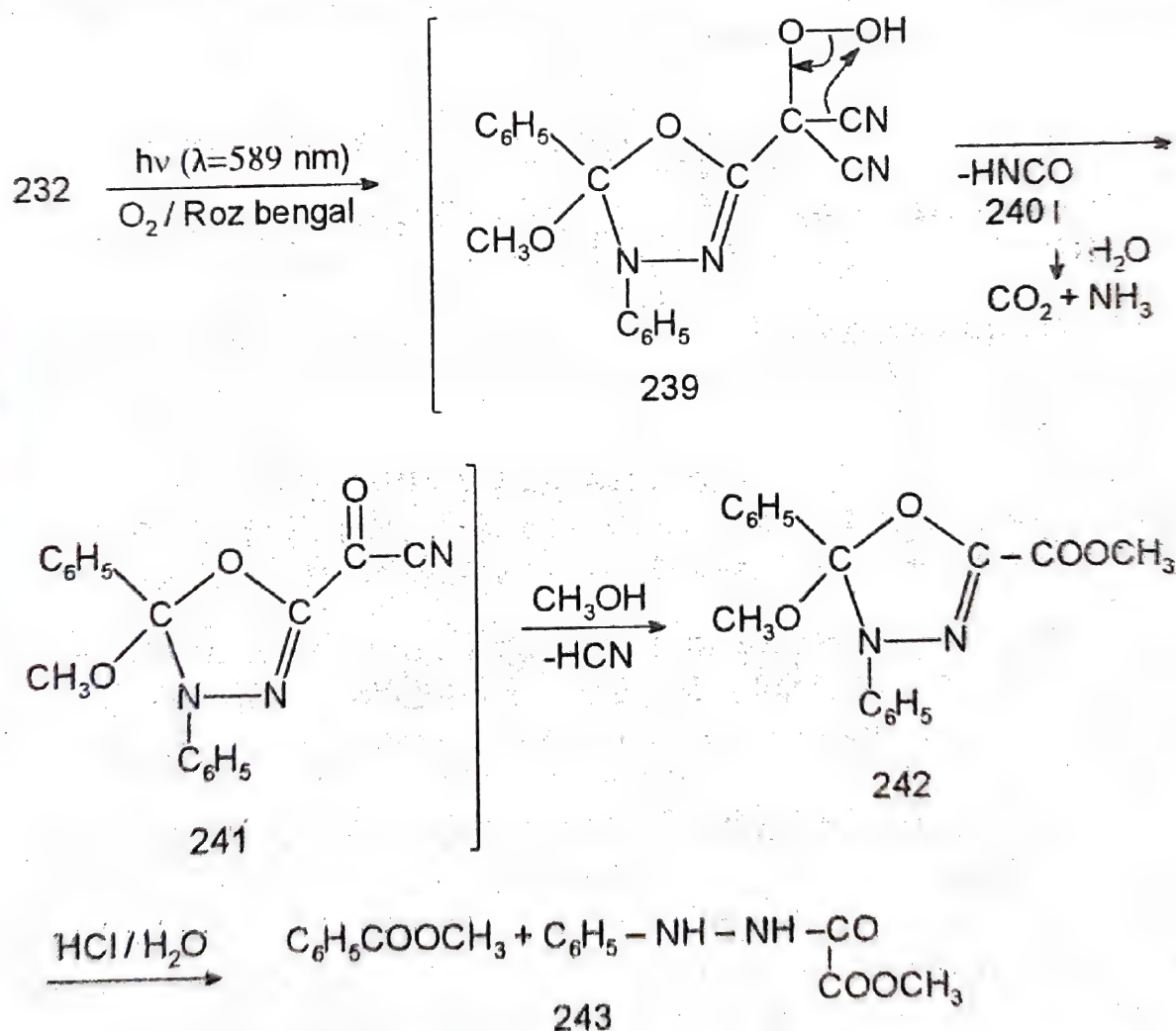


Caracterizarea spectrală a celor doi izomeri nu ridică probleme deoarece cum se observă foarte ușor, în spectrul IR compusul (235) nu va prezenta nici o vibrație caracteristică grupării carbonil în timp ce (236) prezintă o vibrație de valență la  $1625\text{ cm}^{-1}$  atribuită grupării lactamice din heterociclu; spectrul RMN justifică prin singletul de la  $\delta = 3,84\text{ ppm}$  prezența grupării  $\text{CH}_3$  legată de atomul de oxigen din 235 în timp ce în spectrul compusului (236) singletul grupării metilice apare la  $\delta = 2,79\text{ ppm}$ . Structura este confirmată și de spectrul RMN de  $\text{C}^{13}$  în care, pentru ultimul compus apar semnale de rezonanță la  $\delta = 61,76(\text{C}-4)$ ,  $160,25(\text{C}5)$  și  $1167,66(\text{C}3)\text{ ppm}$ .

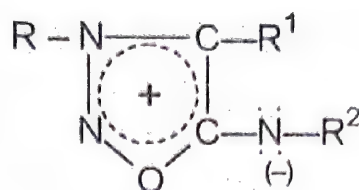
Obținerea relativ ușoară a derivatului de hidrazină (233) a fost explicată de către autorii citați prin adăugarea primei molecule de metanol în pozițiile 3 și 5 ale compusului mezoionic (230) urmată de adăugarea celei de a doua molecule de metanol și apoi de încă una într-o reacție de metanoliză când rezultă benzoatul de metil ca produs secundar.



În continuare aceiași autori prezintă rezultatele interesante obținute la acțiunea oxigenului singlet asupra compusului (230); în prezența metanolului ca solvent oxigenul transformă produsul (232) într-un hidroperoxid (239) care trece în acid izocianic (240) și carbonilcianura (241) care prin metanoliză pierzînd acid cianhidric trece în esterul metilic al acidului 4,5-dihidro-5-metoxi-4,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilic (242); acesta se transformă, în mediu acid, în benzoat de metil (randament 68%) și ester metilic al acidului ceto-2-fenilhidrazinoacetic (243)

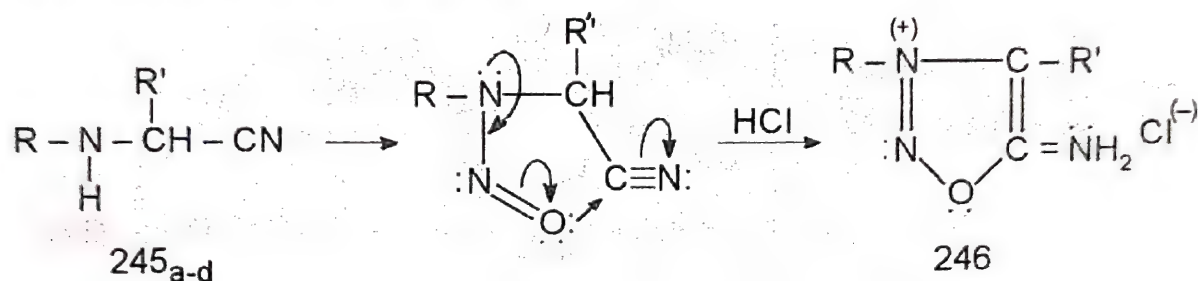


Printre compușii mezolonici organici, de interes deosebit, s-au bucurat în ultimii 35 de ani analogii cu azot exociclic al sidnonelor, așa numitele *SIDNON/MINE*. Formula generală a acestor combinații este cea a 1,2,3-oxadiazol-5-iminelor mezolonice (244):



244

Sinteza sidnoniminelor s-a realizat la opt ani de la prevederea făcută de W.Baker și colaboratorii<sup>1</sup> de două grupe de cercetători, una japoneză condusă de H.Kato<sup>80</sup> și una engleză a lui P.Brookes, care, independent, au obținut și izolat sub formă de sare sidnonimina (244) conform schemei de mai jos:

a:  $R = C_6H_5$ ;  $R' = H$ b:  $R = R' = C_6H_5$ c:  $R = CH_3$ ;  $R' = iC_4H_9$ d:  $R = CH_3$ ;  $R' = iC_5H_{11}$ 

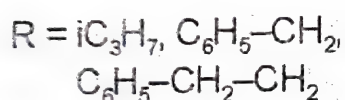
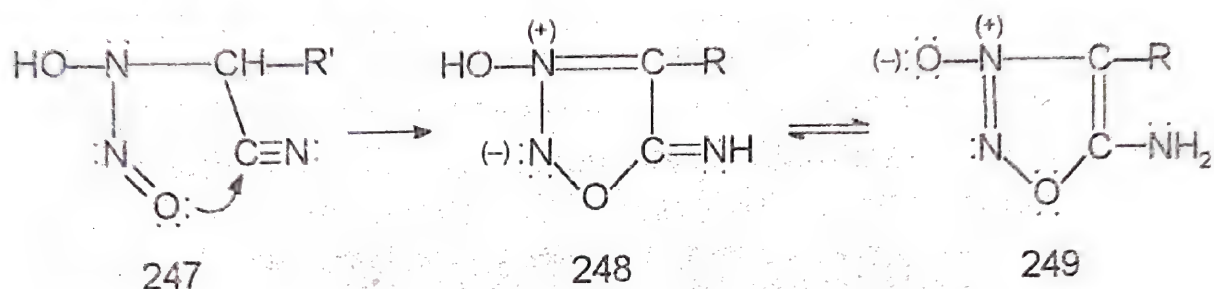
După această schemă au fost obținute numeroase sidnonimine și chiar derivați în care ciclul sidnoniminic se dublează în molecule care în locul lui  $R'$  posedă grupări metilenice repetate sau resturi p-fenilice.

Ca și în cazul sidnonelor s-au sintetizat numeroși reprezentanți cu substituenți diferiți în pozițiile 3 și 4 precum și la azotul exociclic, substituenți care pot fi resturi alchil, cicloalchil, arilachilici și chiar arilici; aceste resturi pot avea și heteroatomi cum sînt oxigen, halogen, azot. Nu s-a reușit ciclizarea în cazul în care N-nitrozoaminoacetoneitrili posedă la gruparea amino substituenți cu efect puternic atrăgător de electroni cum sînt arilacetil sau arilsulfonil. De mare interes se bucură sinteza sărurilor sidnoniminelor care posedă în poziția 3 grupări dialchilamino sau cicloalchilamino care rezultă



prin heterociclizarea derivaților N-nitrozoaminonitrililor substituiți la azot cu substituenții amintiți mai sus; dintre aceste combinații cele mai studiate sînt cele care au restul de morfolină, piperidină și piperazină.

Prin ciclizarea N-nitrozo-hidroamilaminoacetonitrililor substituiți (247) s-au obținut 3-hidroxisidnonimine substituite în 4 cu resturi alifatic sau aril-alifatic (248)<sup>B1</sup>:



Prin migrarea protonului de la gruparea OH la azotul exociclic (248) poate trece în N-oxidul (249) care posedă structură betainică și nu una mezoionică.

S-au sintetizat săruri ale sidnoniminilor în care atomul de azot din poziția 3 ca și atomul de carbon din 4 fac parte dintr-un sistem ciclic cum ar fi cel de izochinolină. Sinteza sărurilor de tipul (246) constă în general din 3 etape:

a) obținerea α-aminonitrilului N-substituit (cu cel puțin un H mobil)

b) nitrozarea aminonitrilului precedent în poziția α

c) ciclizarea acid catalizată a nitrozoderivatului obținut.

α-Aminoacetonitrili se obțin de obicei prin reacția de cianometilare a aminelor primare respective: ca agent de cianurare se folosește acetoncianhidrina.

Cianmetilderivații aminoacizilor de obicei se prepară în mediu alcalin.

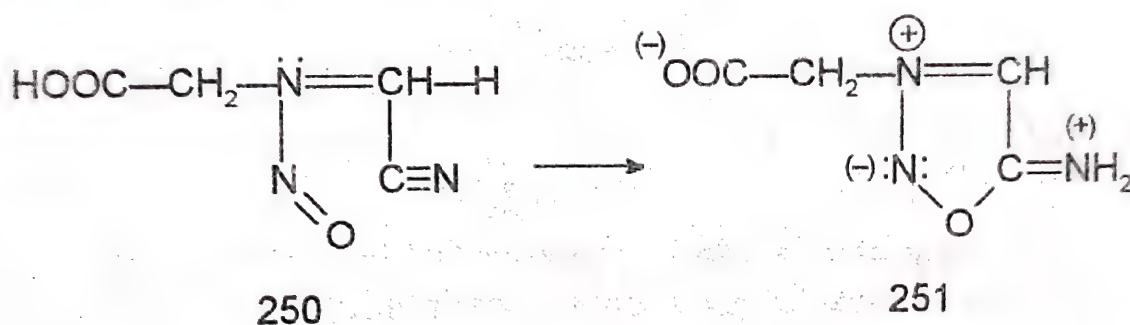
Etapa a doua, nitrozarea, se realizează cu azotit de sodiu în prezența acizilor minerali; dacă se utilizează un exces de azotit procesul poate să continue și să se obțină săruri ale sidnoniminilor



cu anioni azotit sau azotat care compensează din punct de vedere electric sarcina pozitivă a ciclului obținut.

În cea de a treia etapă, cea de ciclizare, se folosește cel mai frecvent acidul clorhidric în diferiți solvenți organici ca: alcooli inferiori- metanol, etanol, n- sau i-propanol, eter etilic, tetrahidruran, dicloroetan, clorura de metilen, cloroform, acetat de etil, acetona, etc. Se pot folosi și alți acizi anorganici ca de exemplu acidul sulfuric sau chiar acizi organici în calitate de agenți de ciclizare.

Autoprotonarea N-nitrozo-N-carboximetilaminoacetonitrilului (250) poate fi la baza înțelegerii obținerii derivatului ciclic (251) care posedă de asemenea structură betainică:

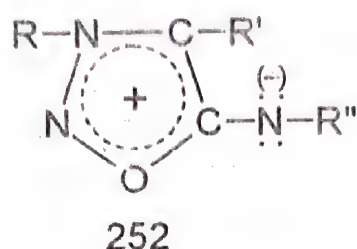


Reacția de heterociclizare sub acțiunea acidului clorhidric poate fi însoțită de reacții secundare cum este denitrozarea N-nitrozoaminoacetonitrilului cu eliminarea clorurii de nitrozil; probabil din acest motiv nu reușește ciclizarea în cazul N-nitrozo-N-terțbutilaminoacetonitrilului. Se propune ca din punct de vedere experimental să se lucreze la temperaturi mai joase decât 10°C pentru a se evita procesul secundar, nedorit, de denitrozare.

Studiile cineticii procesului de ciclizare, sub acțiunea acizilor, a N-nitrozoaminoacetonitrililor prin metode spectrofotometrice au arătat că, în cazul, substituenților nearomatici de la atomul de azot reacția este de ordinul întâi față de nitrozoderivat și de ordinul întâi față de nitrozoderivat și de ordinul al doilea față de proton. Viteza de reacție crește de aproximativ 2 ori atunci când restul alifatic este ciclohexil față de cel mai simplu rest alchilic – metilul. Foarte greu ciclizează așadar N-metil derivatul N-nitrozoaminoacetonitrilului față de cel al N-adamantil corespunzător care ciclizează de 1500 ori mai repede.



Mult mai laborios s-au studiat derivații substituiți la azotul exociclic al sidnoniminei cu formula generală (252):



Prin reacția dintre cloruri acide sau anhidride ale acizilor carboxilici cu săruri ale sidnoniminilor de tipul (246) s-au sintetizat  $N_6$ -acilsidnonimine de tipul (252) în care  $R'$ , este un rest acil care provine din agentul de acilare corespunzător; se cunosc chiar  $N_6$ -formil derivați de tipul (252) ca și acetoacetilsidnonimine când  $R''$  este  $CH_3-CO-CH_2-CO-$  ultimele fiind obținute prin reacția dintre sidnonimină și dicetenă.

S-au sintetizat și  $N_6$ -carbamoilderivați ai sidnonelor cu  $R''$ :  $C-NHR$  în care  $X=O$  sau  $S$  obținuți prin adăugarea derivatului nesubstituit la azotul exociclic la izocianați sau izotiocianați; reacția se realizează între clorura de tip (246) și sistemul heterocumulenic în prezența catalizatorilor bazici (piridină, acetat de sodiu sau bicarbonat de sodiu în mediu apos) care neutralizează  $HCl$  și pun în libertate sidnonimina nesubstituită, care, fără a fi izolată, se adăunează la izocianatul sau izocianatul respectiv. În mediu apos de multe ori se obține derivatul de uree sau tiouree care sînt produși secundari, nedorți.

Se cunosc și derivați  $N_6$ -arilsulfonici ai sidnoniminilor de tipul (252) în care  $R''$  este  $SO_2Ar$ , nucleul aromatic putînd avea diferiți substituenți. Se are în vedere activitatea acestora ca și în cazul sulfonamidelor sau mai pe scurt a sulfamidelor care revin în actualitate privind lupta împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative.

Sînt preparate sidnonimine în care la azotul exociclic  $R''=POCl_2$ ,  $NO$  sau  $NO_2$ .

*SIDNONIMINELE* au fost bine caracterizate din punct de vedere spectral:



a. În spectrele electronice în UV sărurile sidnoniminelor posedă 2 maxime intense 270-306 și 200-208 nm; când în pozițiile 3 și 4 există substituenți aromatici iar azotul exociclic posedă un rest acil apare un nou maxim la 222-260 nm.

b. În spectrele de infraroșu sărurile sidnoniminele posedă vibrații de valență caracterizate prin maxime intense la 1670-1700  $\text{cm}^{-1}$  caracteristic pentru dubla legătură C=N și de asemenea vibrația de deformare a ionului imoniu =NH- de al 1588-1606  $\text{cm}^{-1}$ ; în spectrele sidnoniminelor nesubstituite în poziția 4 se prezenta cu o slabă intensitate frecvența de vibrație a legăturii C-H în domeniul 3110-3205  $\text{cm}^{-1}$ ; pentru  $\text{N}_6$ -acilsidnonele se prezintă un maxim intens atribuit grupării carbonilice la 1620-1670  $\text{cm}^{-1}$ ; la  $\text{N}_6$ -carbamoilsidnonimine se întâlnesc următoarele caracteristici:  $\nu_{\text{C=O}}$  1640-1660  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}}$  1580-1600  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NH}}$  1510-1540.  $\text{N}_6$ -nitrozosidnoniminele posedă caracteristici atribuite grupării N=O la 1300-1350 și 1400-1420  $\text{cm}^{-1}$  în timp ce legăturile C=N au  $\nu$ =1500-1600  $\text{cm}^{-1}$  iar legătura N-N la 1090-1100  $\text{cm}^{-1}$ .

c. În spectrele de rezonanță magnetică nucleară se caracterizează foarte simplu atomul de hidrogen din poziția 4 care, în funcție de substituenții care afectează vecinătatea electro-magnetică a acestora, prezintă valori ale deplasărilor chimice la  $\delta = 7,4-8,1$  ppm ceea ce dovedește un mai mare efect de dezecranare a ciclului sidnonimic în comparație cu cel sidnonic (la care  $\delta = 6,2-6,8$  ppm).

O particularitate o posedă semnalul deplasării chimice a hidrogenului din aceeași poziție în cazul sărurilor  $\text{N}_6$ -acilsidnoniminelor la care  $\delta = 8,3-8,8$  ppm.

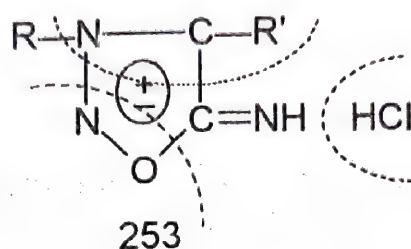
Semnalul protonilor grupării metil din poziția 3 a sidnoniminelor se prezintă sub forma unui singlet la  $\delta = 5,5$  ppm.

Cu ajutorul spectrelor RMN  $^1\text{H}$  și  $^{13}\text{C}$  s-a reușit a se certifica structura multor combinații din calsa sidnoniminelor<sup>82</sup>.

d. Sidnoniminele ca și sidnonele au fost analizate și din punct de vedere *polarografic*; cu ajutorul polarografiei oscilografice s-a determinat concentrația  $\text{N}_6$ -fenilcarbamoil-3-fenilizopropilsidniminei în sângele animalelor de experiență (pentru medicamentul denumit SIDNOCARB)<sup>83</sup>.



e. Din *spectrul de masă* al clorhidraților sidnoniminelor de tipul (246) se pot observa cele trei fragmente ( $N=O$ ,  $C=NH$  și  $N-CR'$ ) care se ordonează perfect conform schemei de mai jos (253):



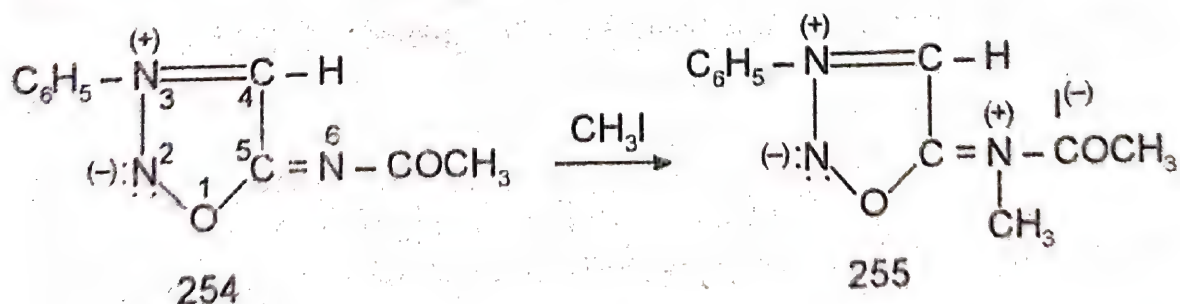
Din punct de vedere al proprietăților chimice se disting două mari categorii de reacții:

1. *Reacții la catena laterală a sidnoniminelor și la nucleu fără deciclizarea acestora și*

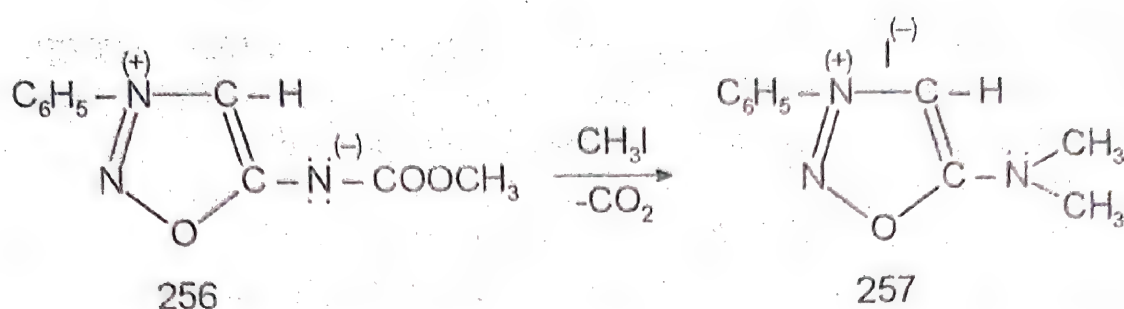
2. *Reacții de deciclizare.*

Vom prezenta cele mai recente date privind ambele tipuri de reacții.

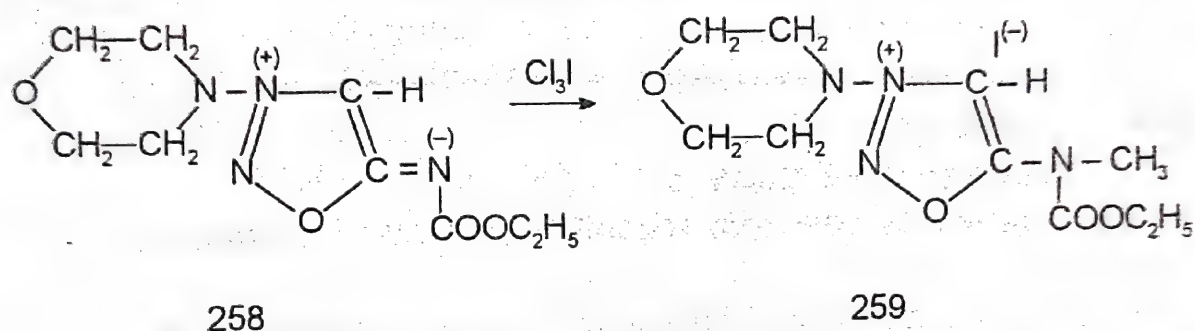
1.a. Atomul de hidrogen de la azotul exociclic, notat cu  $N_6$ , poate fi cu ușurință substituit cu grupări acil, sulfonil, nitrozo, nitro chiar așa cum s-a arătat mai înainte. Interesant de notat că acest azot poate fi alchilat; la tratare cu iodură de metil  $N_6$ -acetil-3-fenilsidnonimina (254) s-a obținut iodmetilatul (255) – reacția s-a realizat în condiții blânde, prin refluxare în acetonă:



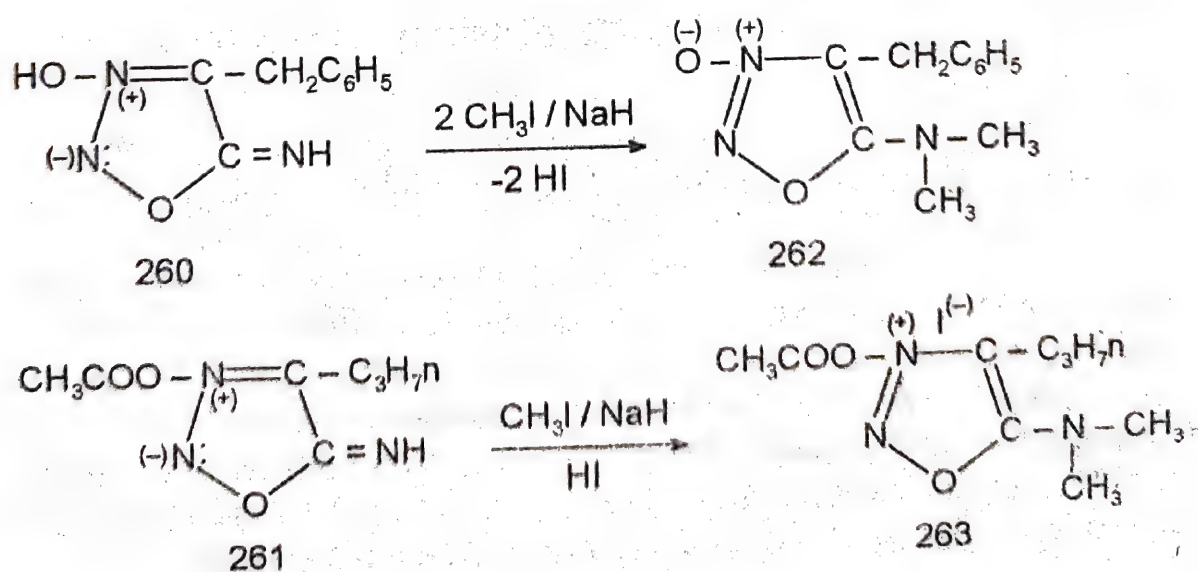
V.G.Yashunskii și colaboratorii<sup>84</sup> remarcă o reacție interesantă atunci când a încercat să metileze  $N_6$ -metoxycarbonil-3-fenilsidnonimina (256) obținând iodura de 5-dimetilamino-3-fenil-1,2,3-oxadiazoliu (257) printr-o reacție de  $N_6$ -metilare dar și de decarboxilare:



K.Masuda<sup>80</sup> reușește metilarea N<sub>6</sub>-etoxicarbonil-3-morfosidnoniminei (258) fără a observa și decarboxilarea mai sus menționată; se obține iodura produsului N-metilat (259):

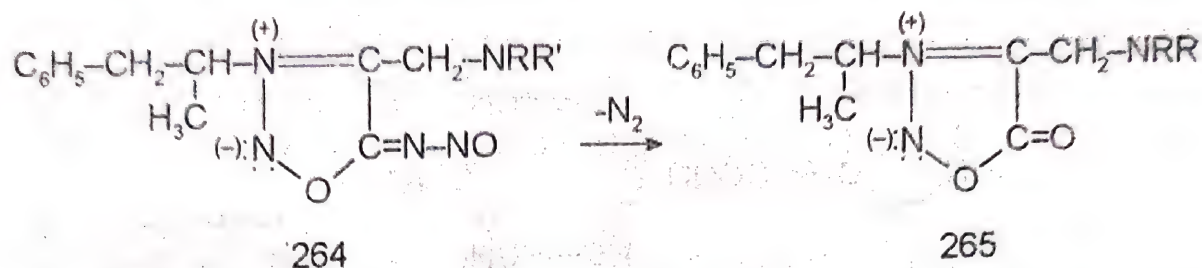


S-au obținut săruri de tipul (257) prin acțiunea iodurii de metil sub influența hidrurii de sodiu asupra 3-hidroxi-4-benzilsidnoniminei (260) ca și asupra 3-acetoxi-4-npropilsidnoniminei (261) obținându-se (262) și (263):

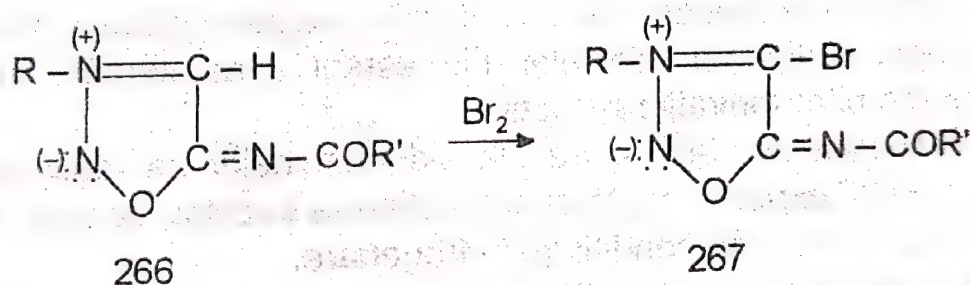




Interesante sînt reacțiile de transformare a sidnoniminelor în sidnonele corespunzătoare deoarece pot realiza sinteze indirecte ale acestora din urmă mai ales în cazul în care aminoacizii nu pot fi nitrozați; din păcate rezultatele nu sînt detaliate decît într-un patent<sup>85-90</sup>:

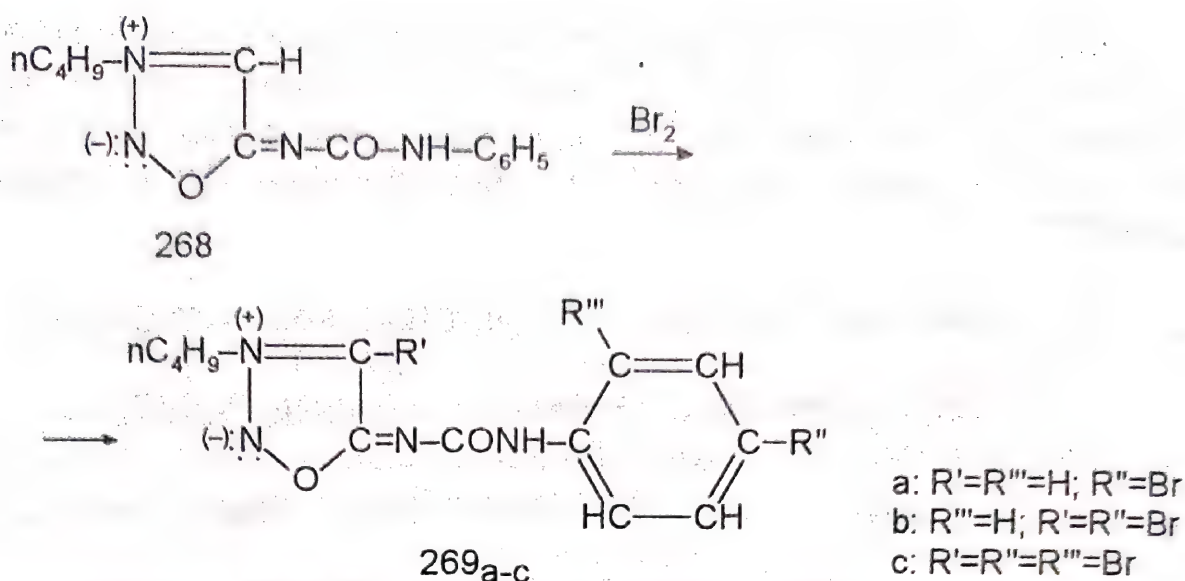


1.b. Cea de a doua categorie de reacții chimice caracteristice ciclului sidnonimic fără ca acesta să fie afectat, în sensul deciclizării, o reprezintă în special substituirea atomului de hidrogen din poziția 4 a ciclului așa cum redăm în schema următoare:



Bromurarea N<sub>6</sub>-acilsidnoniminelor (266) se realizează ușor în mediu de eter etilic sub acțiunea catalitică a bicarbonatului de sodiu (acceptor al NBr secundar) folosind chiar și N-bromosuccinimidă. Se menționează că în cazul sidnoniminelor substituite în poziția 3 cu resturi alchilice, reacția de bromurare decurge mai lent decît în cazul compuşilor similari cu substituenți aromatici<sup>85</sup>; se specifică de asemenea de către Yashunskii și colaboratorii<sup>86</sup> ca reacția de bromurare decurge bine și în cazul derivaților N<sub>6</sub>-substituiți cu grupări aril-sulfonilice.

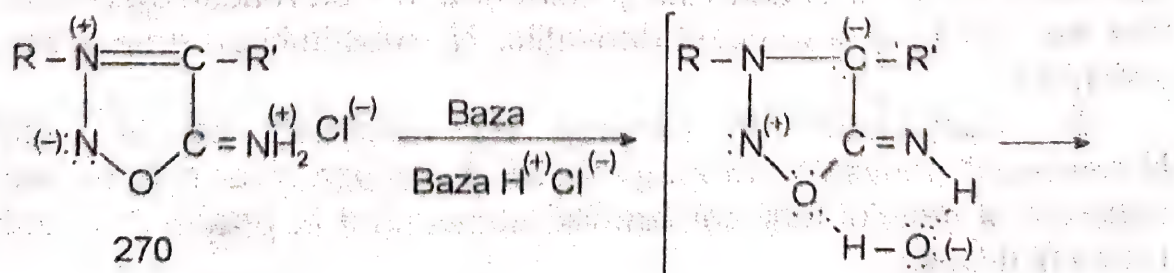
Se menționează în lucrarea de referință<sup>80</sup> că în cazul N<sub>6</sub>-carbamoiil derivaților, bromurarea se realizează chiar și în nucleul benzenic al restului fenil-carbamoiilic atunci cînd în poziția 3 se află radicalul n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>:



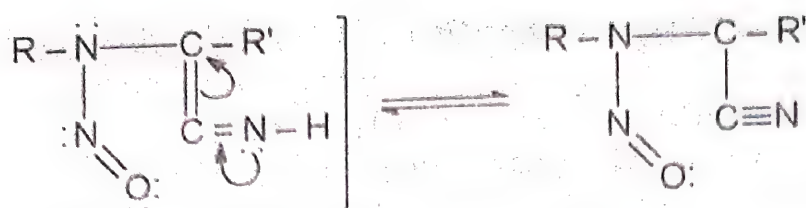
Interesantă este nitrarea sidnoniminelor când se obțin produși nitrici doar în nucleeele benzenice din pozițiile exociclice, neputînd fi introdusă gruparea nitro în poziția 4. În mod similar s-au realizat reacții la grupările funcționale care se află atașate ciclului sidnonimic de exemplu obținerea amidelor din esterii corespunzători sau a aminelor din nitroderivații respectivi.

2. Reacțiile de deciclizare ale sidnoniminelor se realizează în diferite condiții experimentale și sub acțiunea bazelor, acizilor, termic sau fotochimic ca și în condiții de hidrogenare.

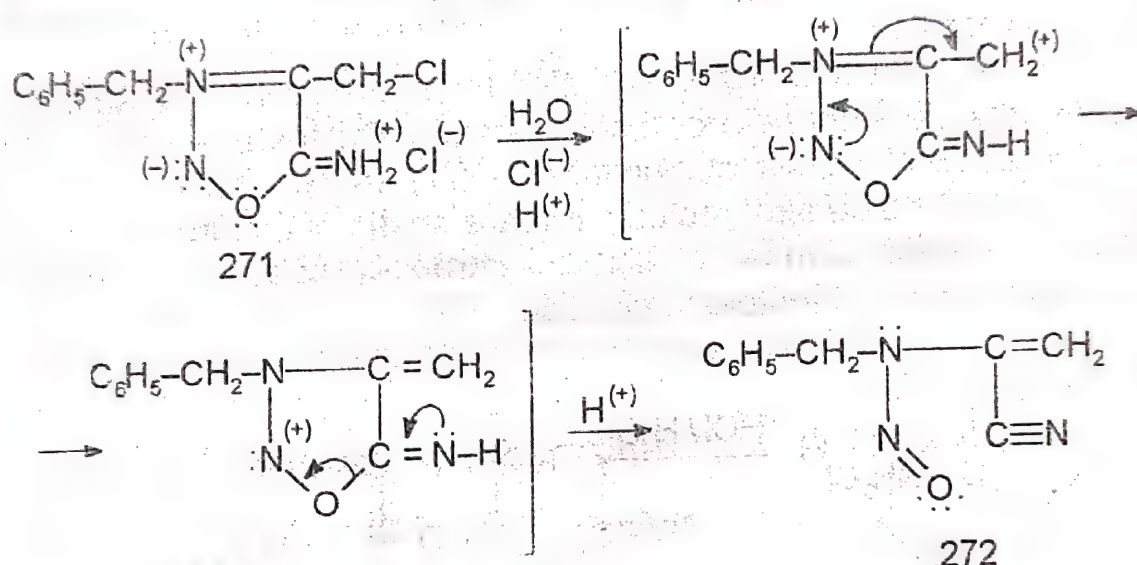
2.1. Deciclizarea sub acțiunea bazelor conduce la N-nitrozoamidonitrili de plecare; se folosește o soluție de bicarbonat de sodiu la temperatura de 0°C dacă se ia ca sidnonimină inițială clorhidratul acesteia. Pentru deciclizare se pot folosi și baze organice de exemplu piperidina; prin studii polarografice s-a dovedit că în prima fază are loc deprotonarea sării sidnoniminei și apoi ionul  $\text{OH}^{(-)}$  produce deciclizarea observată mai sus:



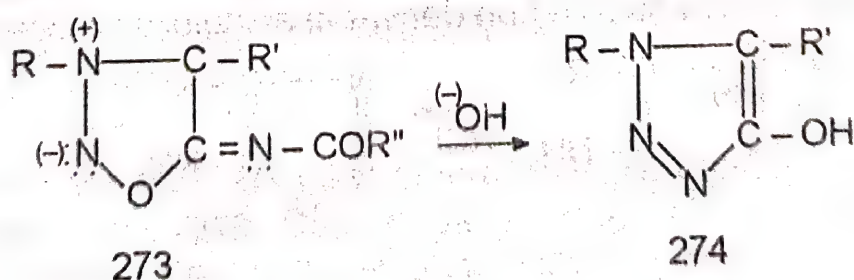




În seria 3-arylchilsidnoniminelor deciclizarea s-a realizat chiar în absența ionilor  $\text{OH}^{(-)}$ <sup>97</sup>; clorhidratul 3-benzil-4-clorometilsidnoniminei (271) se deciclicează conform schemei:



Interesantă este transformarea  $\text{N}_6$ -acilsidnoniminelor (273) în 4-hidroxi-1,2,3-triazolil 4-substituiți prin încălzire cu KOH 10%:



$\text{N}_6$ -Carbamoilsidnoniminele sînt mult mai rezistente la acțiunea hidroxizilor alcalini în comparație cu  $\text{N}_6$ -acil derivații similari. Abia la refluxarea soluțiilor alcoolice de KOH are loc deschiderea ciclului sidnoniminic cu formarea unor derivați de uree:

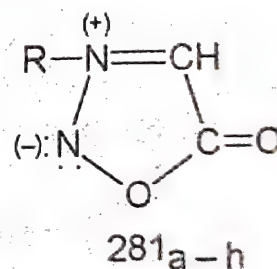
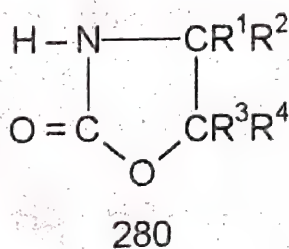
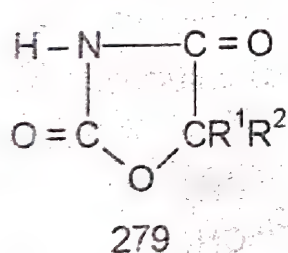




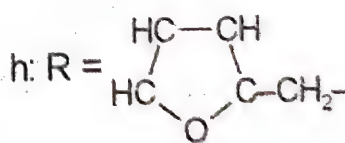
## 1.6. Sidnone și sidnonimine cu activitate farmacologică

În literatura de specialitate, în special în cea de patente începînd cu anul 1957<sup>2</sup>, au fost revendicate diferite acțiuni biologice ale acestei noi categorii de compuși organici care nu se găsesc în natură ci au fost creați de mintea cercetătorilor: P. Brookes și J. Walker<sup>90</sup> sînt cei care au arătat pentru prima dată că sidnonele, dată fiind structura asemănătoare cu cea a aminoacizilor esențiali vieții, posedă activitatea antimicrobiană.

În 1962<sup>91</sup> L.B. Kier și colaboratorii arată că 3-alkilsidnonele posedă acțiune convulsivă: Sistemul ciclic al sidnonelor de acest tip posedă o asemănare structurală cu oxazolidindionele-2,4 (279) și oxazolidinonele-2 (280) cunoscute ca anticonvulsiv. Prin alchilarea atomului de azot din compușii (279) și (280) acțiunea produșilor devine convulsivantă; este probabil că și în cazul sidnonelor asemănarea structurală determină aceeași activitate:

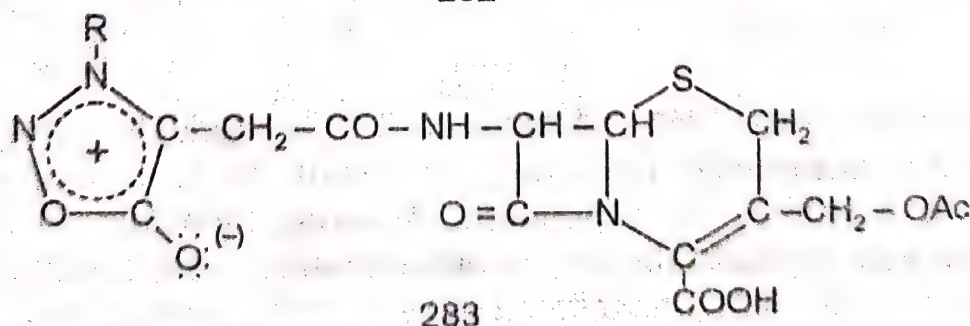
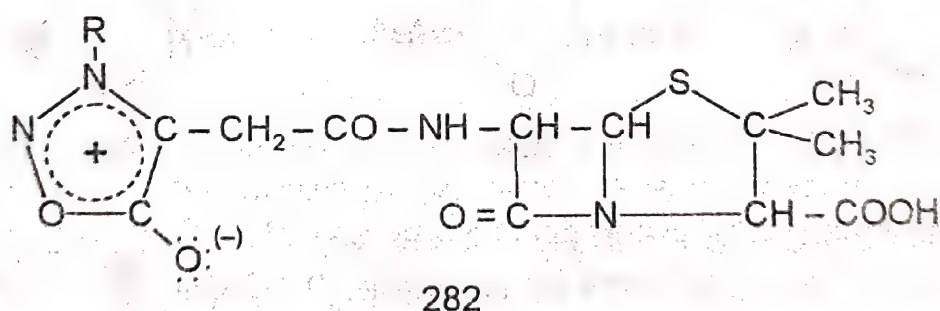


a: R = CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>; b: R = iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; c: R = nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>  
 d: R = tC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; e: R = iC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; f: R = nC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 g: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>;



Dintre sidnonele (281) se remarcă 3-iC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> derivatul (281<sub>g</sub>) care are acțiune analeptică. Deja după 1 minut de la injectare apar crampe la animalele de experiență. Acțiunea stimulatorie asupra respirației este revendicată de asemenea pentru aceeași sidnonă. În cazul compusului (281<sub>h</sub>) toxicitatea este mult mai redusă deși activitatea biologică este asemănătoare. Din analiza farmacologică a 28 substanța din clasa sidnonelor și a sidnoniminilor (8 au fost din cea de a doua categorie), care au în poziția 3 substituenți aromatici iar

în 4 resturi alchil, nitro sau fenil s-a constatat<sup>2</sup> că sidnonele sînt mai puțin toxice decît sidnoniminele corespunzătoare și că au acțiune sedativă. Dintre sidnone, cele care au ca substituent o-tolil sau m-tolil în poziția 3 sînt cele mai active ca anticonvulsivante, antiepileptică ca și pentatrazolul. Prin introducerea unui metil în poziția 4 a sidnonei la aceeași toxicitate dispăre efectul anticonvulsivant; se menționează și acțiunea hipotermică a 3-(m-tolil) sidnonei; acțiunea analgezică și antiflogistică constituie rezultate ale testărilor farmacologice efectuate cu derivați de 3-aril sidnone. Există dovezi că și metabolismul sodiului este afectat în cursul testărilor biologice, sidnonele avînd și acțiune diuretică. În aceeași lucrare de referință, E.Ackermann<sup>2</sup> remarcă potențarea activității narcotice a hexobarbitalului în prezența 3-arilsidnonelor. În 1976<sup>10</sup> W.D.Ollis și C.A.Ramsden recenzează numeroasele patente în care se revendică activitatea farmacologică a derivaților 3,4-disubstituiți ai sidnonelor: antibacteriană, anticanceroasă, antifungică, antimalarică, antiparazitică, analgezică, antiinflamatoare, coccidiostatică, hipotensivă, hipoglicemiantă, diuretică, etc. S-au sintetizat pentciline (282) și chiar cefalosporine (283) care posedă nucleul sidmonic atașat prin restul acil:

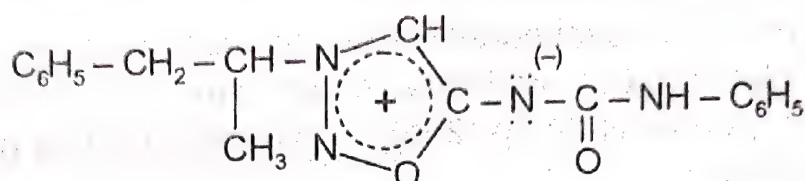


Ambele tipuri de antibiotice de semisinteză (282) și 283) s-au dovedit antistafilococice și antistreptococice *in vivo*.



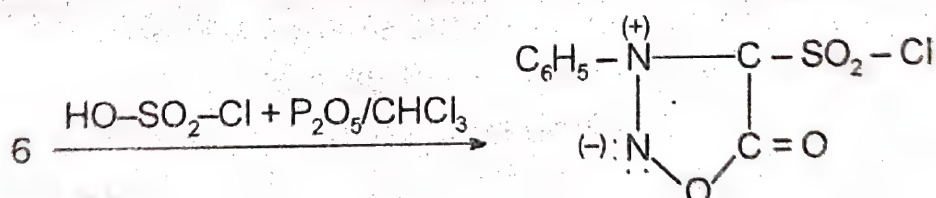
Datorită proprietăților extrem de heterogene din punct de vedere farmacologic, sidnonele reprezintă o clasă de compuși care necesită încă studii amănunțite mai ales în stadiile clinice.

Dintre sidnonimine, în cartea lui M.Negwer<sup>92</sup> este prezentat un medicament care este psihostimulant SIDNOKARB sau MESO-CARB (SYDNOCARB) (284):



284

B.G.Ugarkar și colaboratorii<sup>93</sup> remarcă faptul că, deși sidnonele au fost studiate destul de intens privind testarea activității lor biologice, foarte puține dintre acestea au primit recunoașterea practică în clinică. Avînd în vedere că sulfonamidele care conțin în moleculă un heterociclu se folosesc cu mult succes în tratarea bolilor microbiene, autorii au realizat clorosulfonarea 3-fenilsidnonei (6) prin tratarea cu acid clorosulfonic în prezența  $\text{P}_2\text{O}_5$  în mediu de cloroform; prezența precum și poziția grupării  $\text{SO}_2\text{Cl}$  în molecula sidnonei a fost stabilită pe baza analizelor cantitative dar și spectrale:

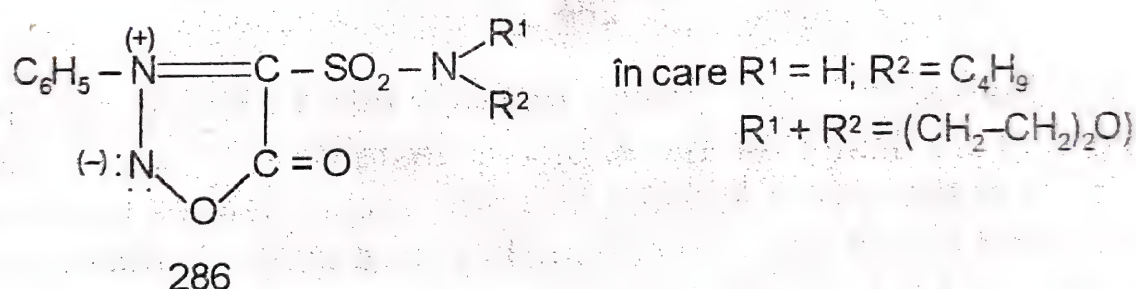


285

În spectrul IR, 3-fenilsidnosulfoclorura (285) prezintă  $\nu_{\text{C=O}}$  1810  $\text{cm}^{-1}$  caracteristică sidnonei care posedă o grupare puternic atrăgătoare de electroni în heterociclu discutat<sup>94</sup>; absența maximelor de vibrație din domeniul 3100-3200  $\text{cm}^{-1}$  indică prezența unui substituent în poziția 4 a ciclului sidmonic, în timp ce puternicele absorbții ale grupării  $\text{SO}_2$  apar la valori așteptate 1365 și 1175  $\text{cm}^{-1}$ . Spectrul RMN arată un singur semnal al deplasării chimice la  $\delta = 7.74$  ppm

corespunzătoare protonilor nucleului benzenic<sup>95</sup>. Spectrul de masă confirmă atât greutatea moleculară a compusului de mai sus ( $m/e$  260 și 261 masa calculată  $\approx 260,5$ ) cât și fragmentarea așteptată:  $m/e$  166 corespunde ionului molecular  $M^+-NO-SO_2$ ,  $m/e$  138  $M^+-NO-CO-SO_2$  iar  $m/e$  103 pentru  $C_6H_5NC^+$  (după migrarea clorului).

S-au sintetizat 12 sulfonamide prin reacția dintre (285) cu amine primare (8 amine) și secundare (4 amine secundare: dimetilamina, dietilamina, piperidina și morfolină) dintre care doar 4-(N-n-butil) și 4-(N-morfolino) derivații de tip (286) au dovedit activitate antiinflamatoare și diuretică:



Într-o lucrare mai recentă P.P.Pattanashetti și colaboratorii<sup>96</sup> remarcă sinteza unor sulfonamide, în număr de 16, dintre care, testate privind activitatea antibacteriană față de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* și *Proteus vulgaris*, niciuna nu depășește standardul folosit ca referință și anume sulfanilamida.

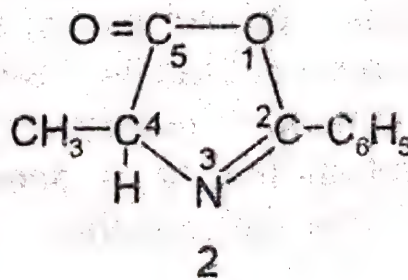
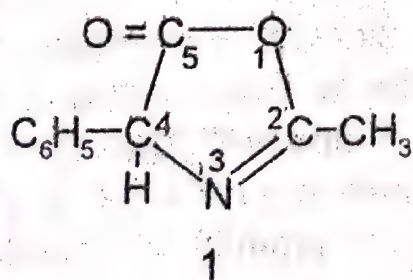


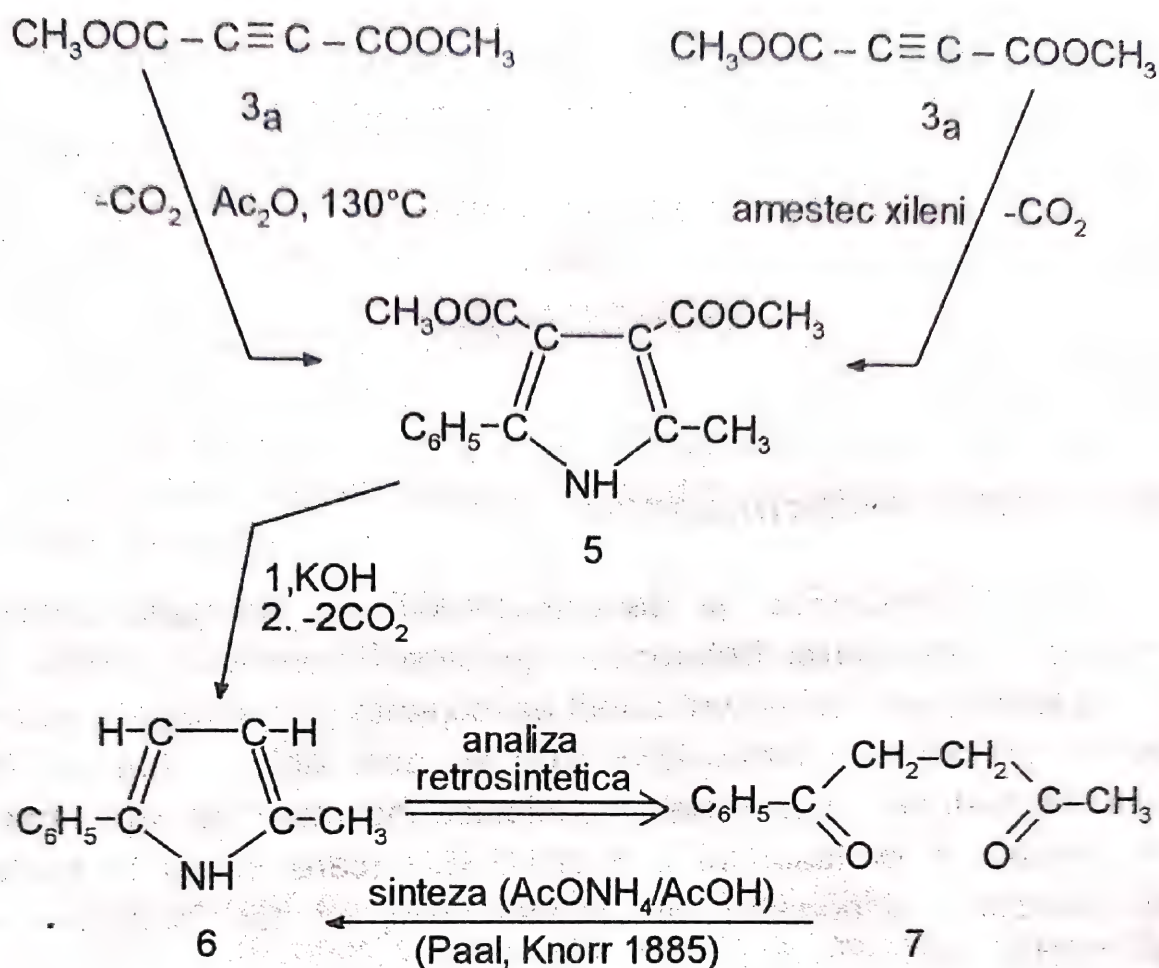
## II MÜNCHNONE

### II.1. Sinteza münchnonelor

Dacă SIDNONELE și derivații înrudiți au inaugurat studiul compușilor mezoionici heterociclici în care heterociclul posedă 3 heteroatomi, mult mai recent a fost descoperită o nouă categorie de zwitterioni aromatici heteociclici care au doar doi heteroatomi în ciclul pentaatomic, oxazolonele mezoionice „botezate” de către tinerii colaboratori ai profesorului Rolf HUISGEN (care aveau în minte nomenclatura sidnonelor), în cinstea orașului lor München – MÜNCHNONE<sup>35,31,50</sup>.

Experiența care a stat la baza descoperirii noilor MÜNCHNONE constă în rezultatul, neașteptat și neobișnuit în același timp, cel al obținerii cu randamente foarte bune (55-98%) a derivaților de pirol cu structura (5) atunci când s-au folosit anhidride interne ale N-acilaminoacizilor (cunoscute sub denumirea de AZLACTONE) de tipul (1) și (2) în reacția cu ester dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3<sub>a</sub>) sau alți compuși consacrați ca dipolarofili cu triplă legătură așa cum s-a prezentat în capitolul precedent:



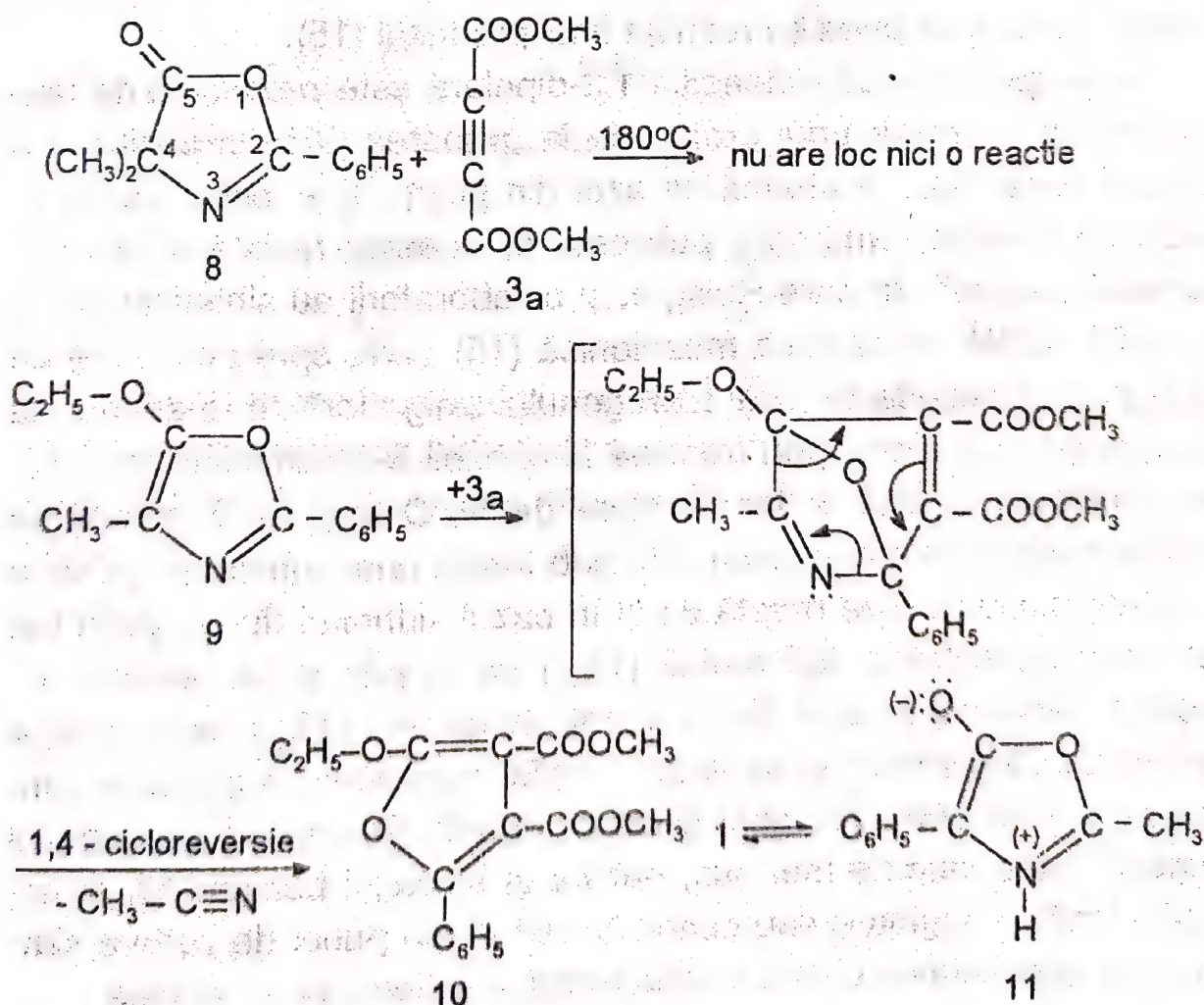


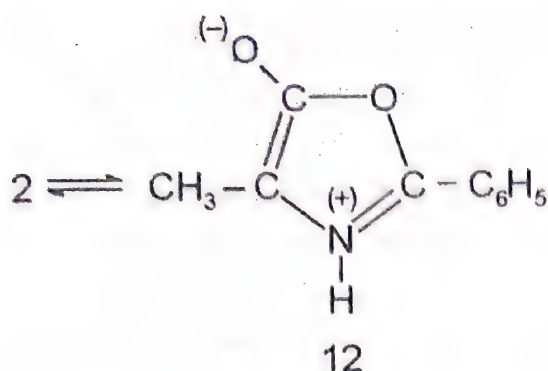
Saponificarea esterului dimetilic al acidului 2-fenil-5-metil-pirol-3,4-dicarboxilic (**5**) conduce prin dublă decarboxilare la 2-fenil-5-metil-pirolul (**6**) preparat conform schemei de mai sus (în acord cu analiza retrosintetică) prin reacția dintre 3-acetilpropiofenona ( $\gamma$ -dicetonă) (**7**) și acetatul de amoniu în mediu de acid acetic reacție cunoscută încă din 1885 pentru sinteza derivaților de pirol.

Interesant de precizat că o asemenea reacție a azlactonelor nu fusese semnalată pînă în anul 1964<sup>31</sup> cînd Huisgen și colaboratorii găsesc, așa cum arătam mai înainte, o extrem de simplă metodă de sinteză a ciclului pirollic; faptul că această sinteză reamintește de reacția de cicloadiție 1,3-dipolară a sidnonelor la dipolarofili acetilenici urmată de cicloreversia de același tip, 1,3-dipolară<sup>50</sup> descoperită cu doi ani înainte de aceeași școală de chimie organică de la universitatea din München, îi face pe cercetătorii amintiți să propună



transformarea azlactonelor izomere în tautomeri mezoionici, care să permită reprezentarea sub forma „simbolurilor reactivității” de tip dipol 1,3; acest fapt este verificat lucrînd cu o oxazonă disubstituită în poziția 4 (8) care, nepermițînd tautomeria invocată în cazul lui (1) și (2), nu reacționează cu esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic ( $3_a$ ). O altă dovadă chimică în favoarea propunerii făcute, o constituie încercarea de cicloadiție a 5-etoxi-2-fenil-4-metiloxazolului (9)/5-hidroxi-2-fenil-4-metiloxazolul reprezintă tautomerul azlactonei (2)/ care reacționează cu ( $3_a$ ) după schema unei cicloadiții 4+2 de tip Diels-Alder conducînd la esterul dimetilic al acidului 2-etoxi-5-fenil-furandicarboxilic-3,4 (10) și acetonitril; aceste argumente sînt favorabile ideii că, pentru raționalizarea sintezei pirolilor în reacția discutată, este necesară existența unui echilibru tautomer între azlactonele (1), (2) și tautomerii mezoionici (11) și (12):

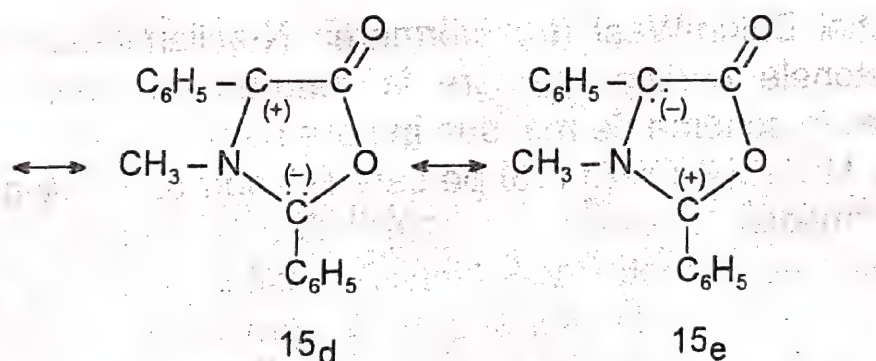
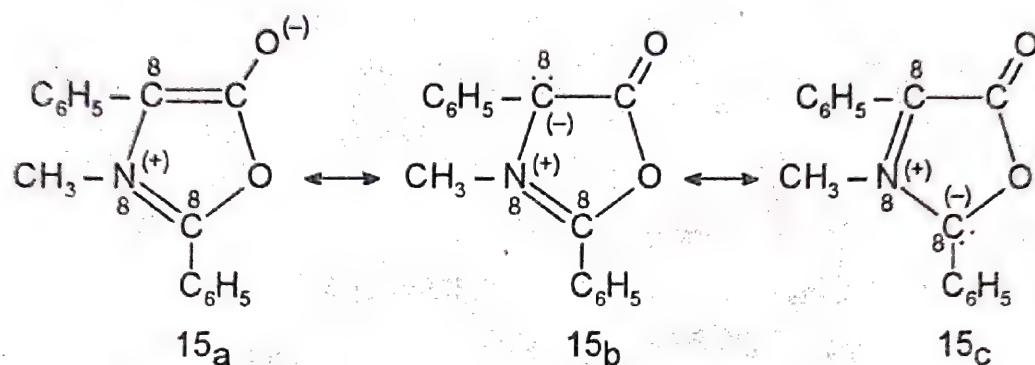
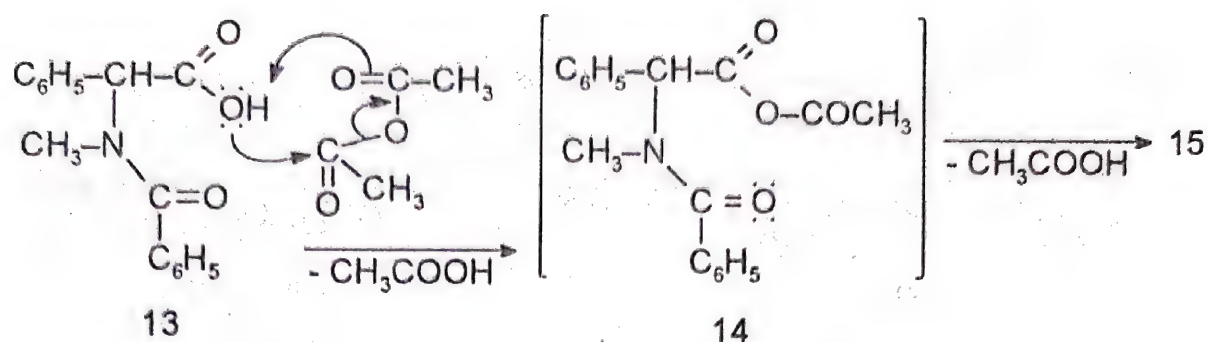




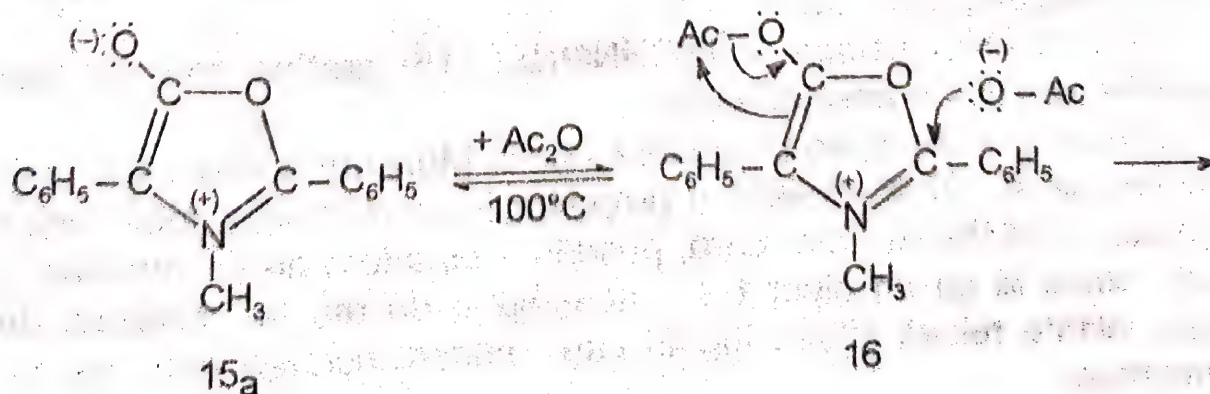
Faptul că cele două azlactone izomere conduc la același derivat de pirol (5) este o dovadă în plus că, în reacția cu (3<sub>a</sub>) există o echivalență chimică a pozițiilor 2 și 4 ceea ce impune ca evidentă schimbarea obligatorie a hibridizării atomului de carbon din poziția 4 a fiecărei azlactone inițiale care se realizează doar în cazul unei tautomerii. Structurile (11) și (12) pot funcționa în calitate de dipoli 1,3 în reacția care va avea ca rezultat final produsul (15).

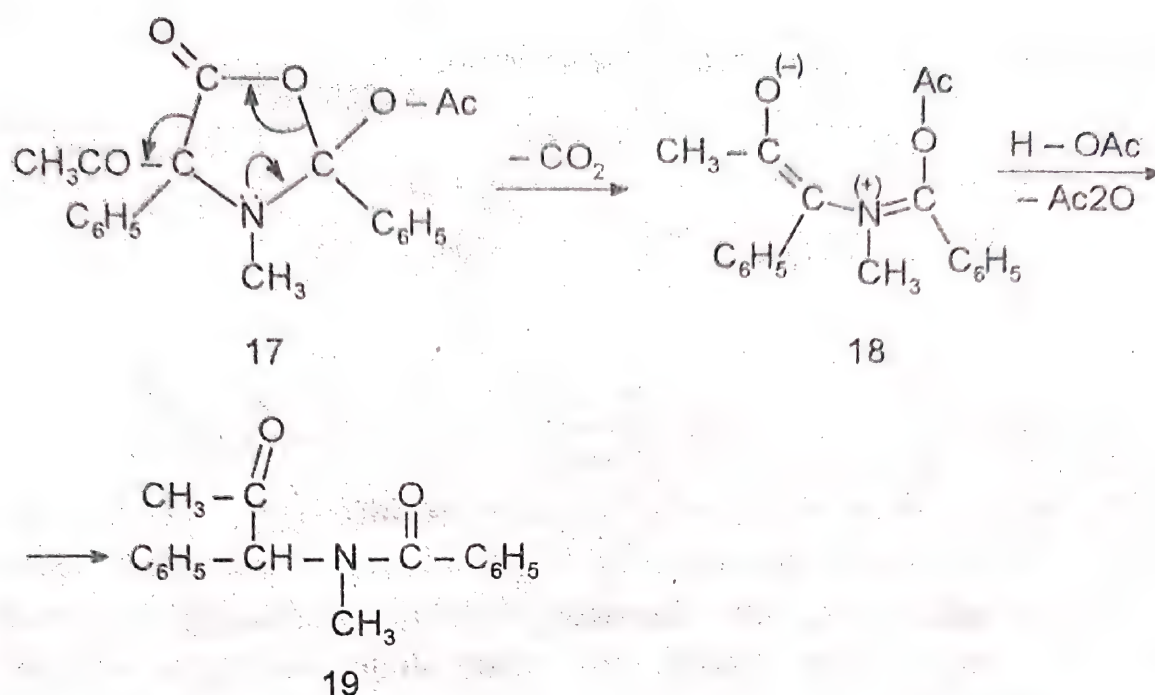
Presupunerea că cicloadiția 1,3-dipolară este *precedată* de tautomerie și migrarea unui proton de la gruparea OH din poziția 4 a ciclului oxazolonic la atomul de azot din poziția 3 a fost dovedită în lucrarea imediat următoare publicată în aceeași revistă și chiar la aceeași pagină<sup>31</sup>, în care Huisgen și colaboratorii au sintetizat prima MÜNCHNONĂ, oxazolona mezoionică (15) care, spre deosebire de (11) și (12) posedă în locul hidrogenului „migrator” de la atomul de azot o grupare metil; prin tratarea N-benzoil-N-Metilfenilglicinei (13) cu anhidridă acetică la temperatura de 55°C timp de 5 minute se obține oxazolona mezoionică (15) sub forma unei substanțe galbene a cărei structură este redată ca și în cazul sidnonei de cel puțin trei structuri cu octet la toți atomii (15<sub>a-c</sub>) ca și prin două structuri cu sextet electronic la unul dintre atomii de carbon (15<sub>d-e</sub>) care justifică încadrarea sistemului în seria compușilor mezoionici organici în sensul propus de către W.Baker și colaboratorii<sup>1</sup>. Structura mezomerului justifică cele relatate mai sus, dar ca și în cazul benzenului, structurile limită, imaginare sau canonice redau din punct de vedere simbolic reactivitatea chimică caracteristică sistemelor aromatice:





Combinatiile mezoionice de tipul (15) fiind azlactone suferă foarte ușor reacție de hidroliză iar cu anhidrida acetică, la temperatură mai mare participă la reacția DAKIN-WEST<sup>97</sup> prin pierderea CO<sub>2</sub>:





Mecanismul reacției Dakin-West (transformarea N-acilaminoacizilor în N-acilaminocetonele corespunzătoare la tratarea cu anhidridă acetică) este redat în schema de mai sus în care se remarcă o contribuție decisivă a MÜNCHNONEI (15) pe care R.Knorr și R.Huisgen o propun ca intermediar în sinteza lui (19)<sup>98</sup>: O-acetilarea lui (15) conduce la acetatul de 5-acetoxi-2,4-difenil-3-metiloxazoliu (16) de culoare roșie; prin atac al anionului acetoxi asupra carbocationului acceptor din poziția 2 a lui (16) se obține 2,5-dicetoxioxazolina tri-substituită care suferă o rapidă deplasare cationotropă a carbocationului acetyl de tip 1,3 și eliminare de  $\text{CO}_2$  conducând la un nou amfion (18), care, cu acidul acetic conduce la acilaminocetona (19).

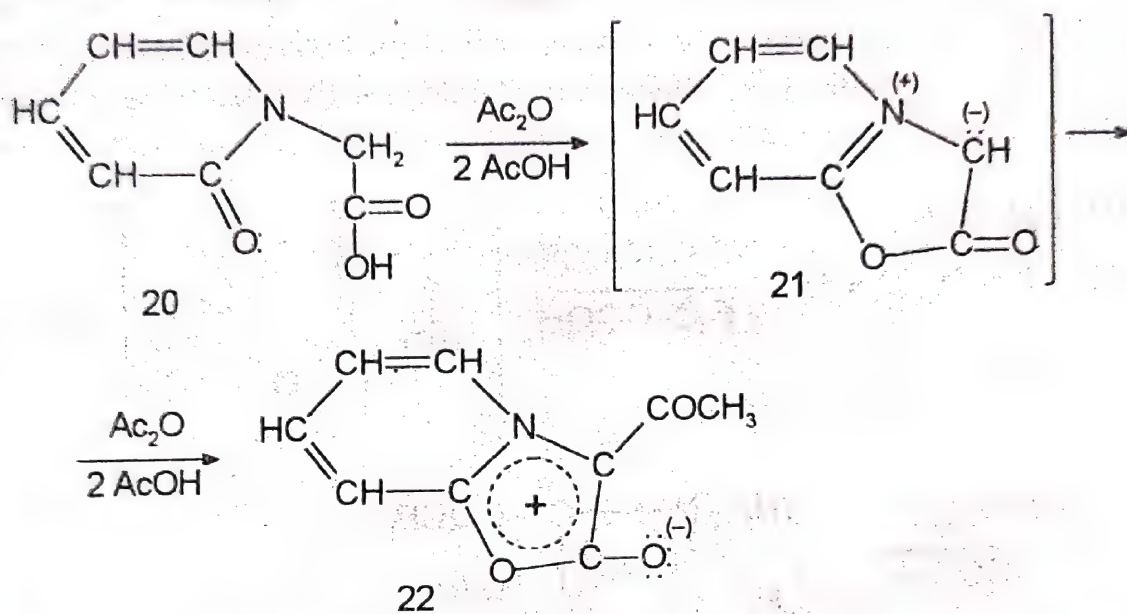
Oxazolona mezoionică (15) manifestă activitate 1,3-dipolară neobișnuit de puternică.

Să revenim asupra MÜNCHNONEI (15) arătând care au fost studiile anterioare asemănătoare:

- cu toate că R.Huisgen și școala sa de la München a descris în mod exhaustiv în 1970<sup>99</sup> sinteza și proprietățile oxazolonei mezoionice denumite MÜNCHNONE care, posedând structură de azometinilură, se comportă ca un dipol 1,3 – neașteptat de reactiv, literatura de specialitate relevă câteva lucrări care preced lucrarea mai sus comentată:

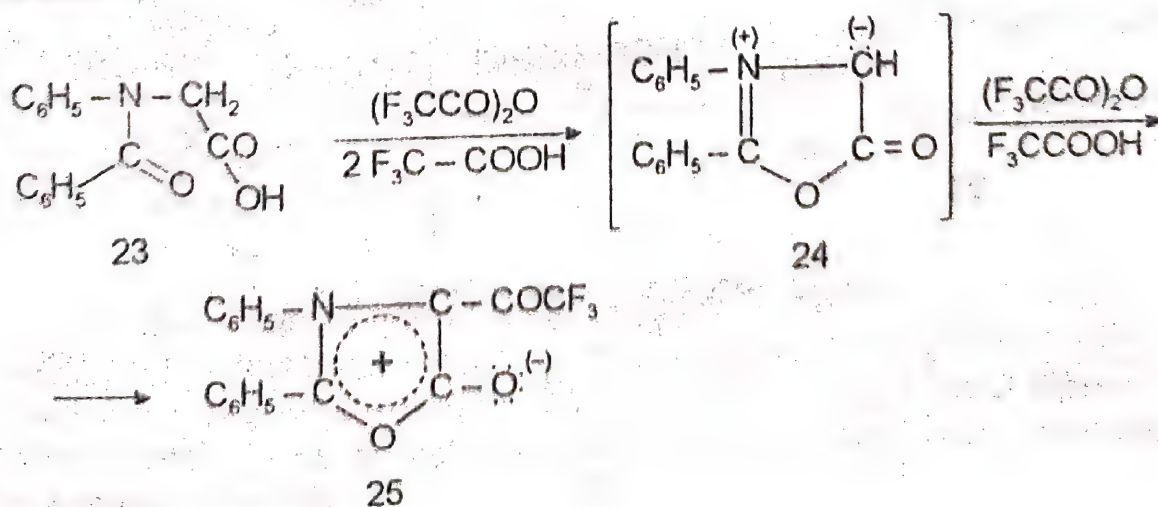


A. Lawson și D.H. Miles<sup>100</sup> au obținut un produs acetat în poziția 4 cu structură de oxazolonă mezoionică de tip oxalo/3,2-a/piridiniu (22) încercând o anhidrociclizare a acidului  $\alpha$ -piridon-N-acetic (20) cu anhidrida acetică:



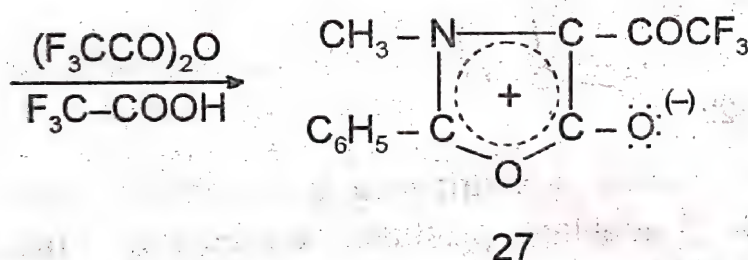
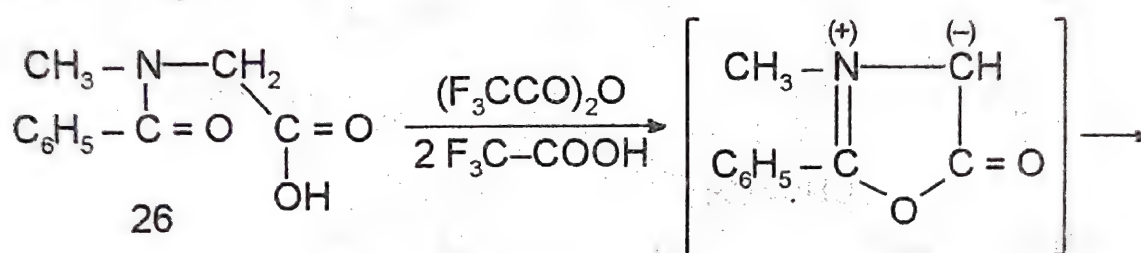
Așa cum se poate observa, anhidrizarea la oxazolona mezoionică (21) este urmată de C-acetilare, produsul nesubstituit în poziția 4 a ciclului oxazolonic fiind în acest caz doar presupus.

- G. Singh și S. Singh<sup>101</sup> în același an cu cercetătorii de la München, 1964 publică sinteza 4-trifluoroacetil derivatului (25) realizând anhidrizarea N-benzoil-N-fenilglicinei (23) cu anhidrida trifluoroacetică:

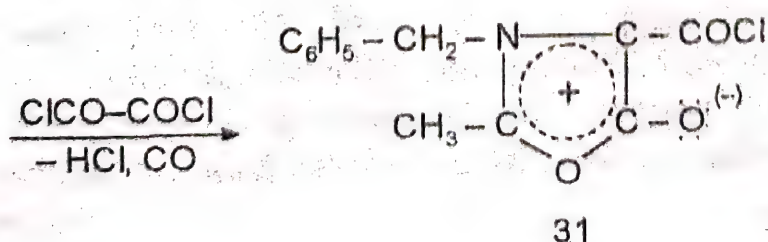
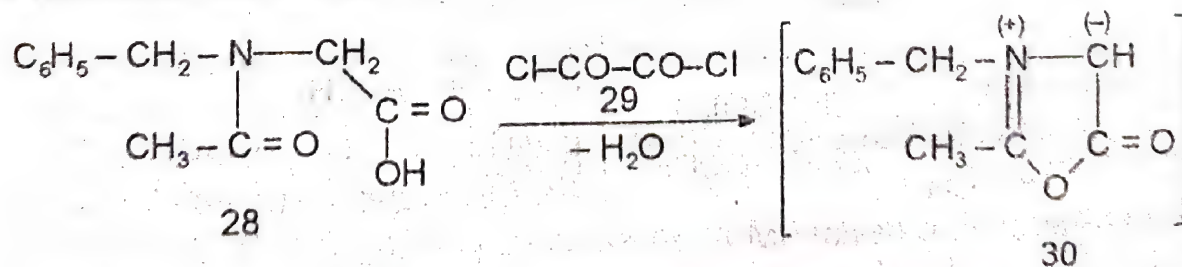


Și în acest caz produsul stabil, solid este cel acilat în poziția 4 ceea ce dovedește instabilitatea oxazolonei mezoionice nesubstituite în poziția 4.

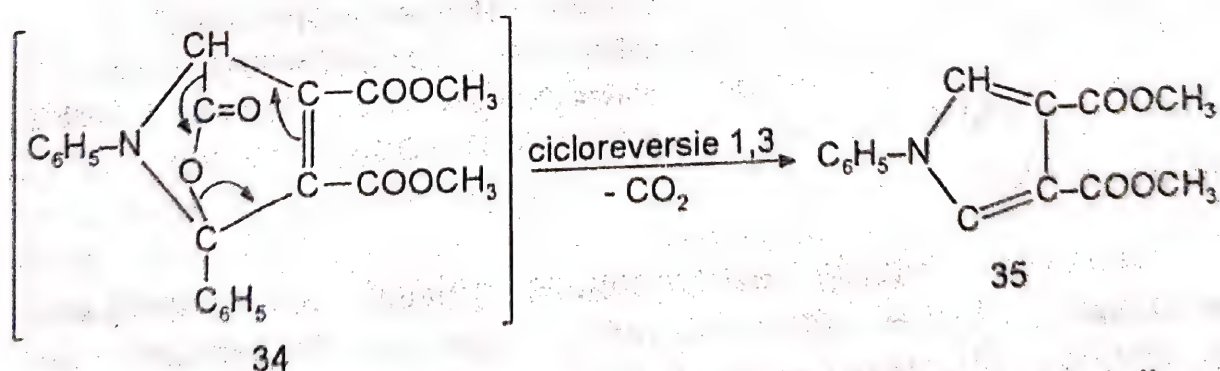
- *C.V.G. Reco, R.P.Gray și V.G.Grosso*, 3 ani mai târziu, în 1967<sup>102</sup>, reușesc să sintetizeze o combinație mezoionică de același tip (27) trifluoroacetil s-a introdus după ciclizarea produsă de anhidrida trifluoroacetică asupra N-benzoil-N-metilglicinei (N-benzoilsarcozina) (26):



- *W.D.Burrows*<sup>108</sup> încercînd o anhidrizare, cu clorură de oxalii (29), a N-acetil-N-benzilglicinei (28) întîmpină pe lîngă heterociclizarea așteptată la compusul mezoionic (30) o acilare în aceeași poziție a heterociclului mezoionic, 4 obținînd produsul (31):

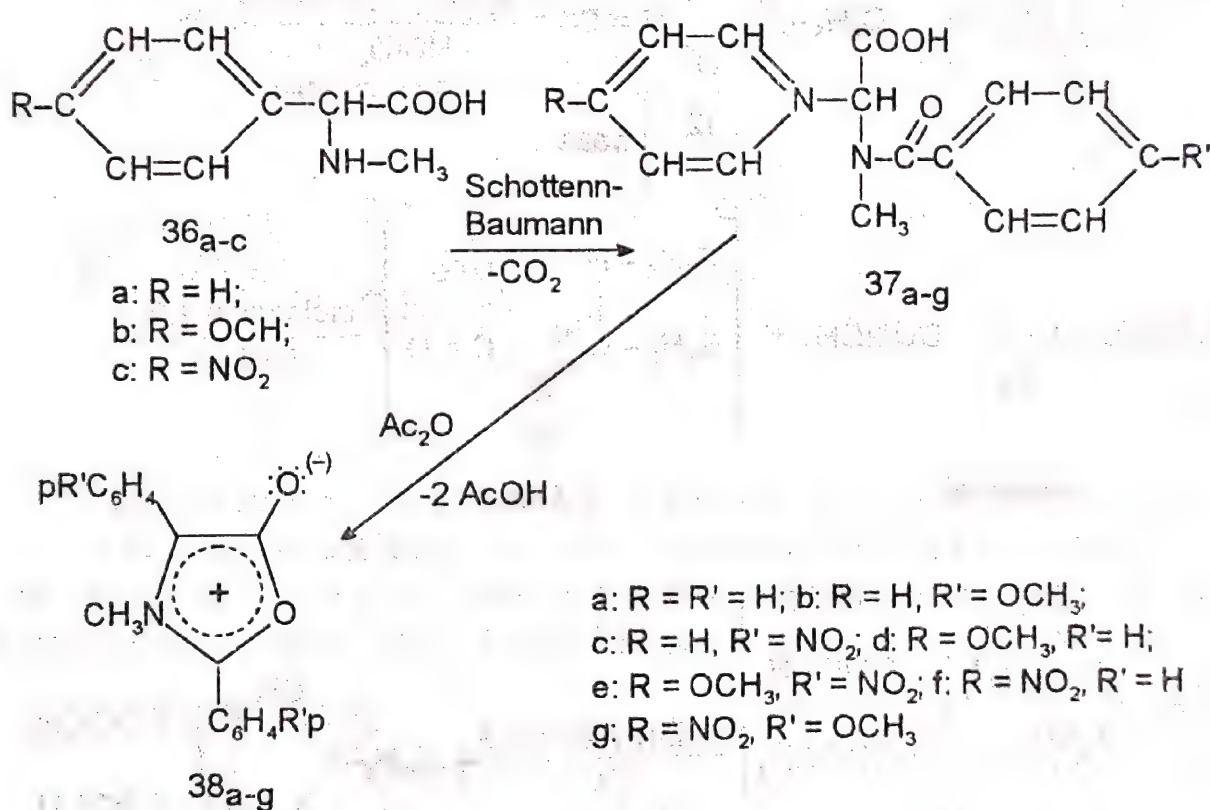




[illegible]

97

În anul 1970 R.Huisgen și colaboratorii publică cea mai elaborată lucrare asupra MÜNCHNONELOR<sup>99</sup> după ce în același an H.Gotthardt, R.Huisgen și H.O.Bayer<sup>106</sup> relansează ideea naturii dipolare de tip 1,3 a  $\Delta^2$ -oxazolin-5-onelor sau azlactonelor<sup>31</sup> care se dovedește extrem de utilă în reacțiile de cicloadiție; N-metil-C-arilglicinele (36<sub>a-c</sub>) preparate prin condensarea benzaldehidei și a aldehidei anisice cu cianura de natriu și clorură de metilamoniu, iar p-nitroderivatul (36<sub>c</sub>) s-a obținut prin nitrarea lui (36<sub>a</sub>), în timp ce aroilarea în cataliză cu transfer de fază după Schotten-Baumann a condus la N-aroil-N-metil-C-arilglicinele (37<sub>a-g</sub>):



Deoarece detaliile experimentale privind anhidrociclizarea următoare au fost elaborate în anul 1963 de către H.Gotthardt care își elabora sub conducerea lui R.Huisgen lucrarea de habilitare, autorul dorește să-și exprime și cu acest prilej mulțumirile pentru discuțiile purtate la Wuppertal unde, în 1987, profesorul Gotthardt încă mai activa; în memoria sa doresc să prezint câteva detalii obținute cu această ocazie: o suspensie de N-benzoil-N-metil-C-



fenilglicină (37<sub>a</sub>) 30g în 120 ml anhidridă acetică proaspăt distilată se menține într-o baie termostată la 55°C timp de 10 minute (agitând puternic și sub barbotare de azot pur); soluția galbenă se evaporă sub vid la 0,3mm col.Hg obținându-se un reziduu galben, cristalin care se freacă cu eter etilic absolut, se filtrează, se spală cu încă 250 ml eter absolut. Solidul se reia în 75 ml acetonitril la refluxare (conține și 1 ml anhidridă acetică) și se reprecipită cu eter absolut (50 ml). Se perfectează cristalizarea prin răcire în baie de gheață și sare, o filtrează, se spală cu eter și se usucă sub vid. Se obțin 24,3 g cu randament de 87%, cristale galbene oranj cu p.t. 151-152°C. În absența umidității substanța prezintă același spectru UV și după un timp de o lună. S-a obținut același produs dar cu randament de 50% folosind pentru anhidrizare N,N'-diciclohexilcarbodimida (DCC) în mediu de clorură de metilen; nu s-a reușit sinteza aceluiasi produs mezoionic folosind clorură de acetyl sau clorură de tionil.

## II.2. Proprietăți fizice

Oxazolonele mezoionice (38) sînt substanțe solide intens colorate sensibile la umiditate, lumină de aceea pot fi păstrate doar în vas închis sub azot, rămînînd neschimbate ani întregi.

Caracterizarea spectrală a münchnonelor evidențiază:

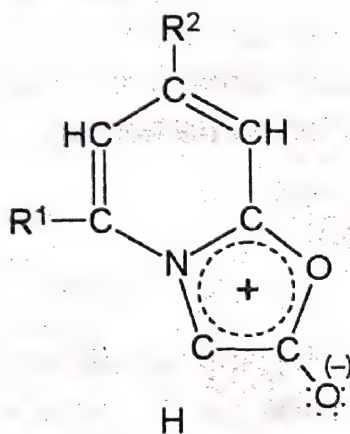
1. *Spectrul IR* – avînd în vedere contribuția structurilor canonice (15<sub>2-9</sub>) este de așteptat că vibrația de valență a grupării carbonilice să apară la valori mai mici decît cele ale lactonelor sau azlactonelor fără sarcini, așa cum s-a precizat și în cazul sidnonelor; influența ciclurilor aromatice nu este decisivă, valorile  $\nu_{CO}$  oscilează în limitele 1690-1700  $cm^{-1}$  (sidnonele au valoarea 1730-1770  $cm^{-1}$ ,  $\gamma$ -butirolactona circa 1770  $cm^{-1}$  iar azlactona între 1800 și 1820  $cm^{-1}$ ).

2. *Spectrul UV* – culoarea cristalelor determină poziția benzilor de absorbție care este mult influențată mai ales de prezența grupărilor nitro în cazul lui (38<sub>c</sub>, 38<sub>a-g</sub>) care au un efect batocrom cu circa 100 nm; valorile absorbției în spectrele UV înregistrate ale compușilor mezoionici (38<sub>a-g</sub>) sînt în număr de trei pentru fiecare dintre ele aceștia oscilînd între 396-411, 298-310 și 247-260 nm.



3. *Spectrele RMN*: pentru (38<sub>a</sub>) apare un singlet la  $\delta=3,83$  ppm atribuit hidrogenilor grupării metil, semnal care atestă dezecranarea pe care o produce heterociclul mezoionic, cu 100 ppm mai mare decât pentru semnalul grupării metilice legate de azotul aminoacidului (37<sub>a</sub>); cel de al doilea semnal al deplasării chimice este cel de la  $\delta$ : 7,1-7,8 ppm sub forma unui multiplu atribuit celor 10 atomi de hidrogen aromatici.

O contribuție extrem de valoroasă și unică am putea spune o aduce D.Răileanu<sup>122,123</sup> care prezintă spectrele unor oxazolo/3,2-a/piridiniu-2-olați de tipul (22) dar nesubstituiți în poziția 3 cu acetil, deci (21); propuși doar în lucrarea lui A.Lawson și D.H.Miles<sup>100</sup>:



21<sub>a-d</sub>

- a:  $R^1 = R^2 = H$
- b:  $R^1 =, R^2 = CH_3$
- c:  $R^1 = CH_3, R^2 = H$
- d:  $R^1 = CH_3, R^2 = OCOCH_3$

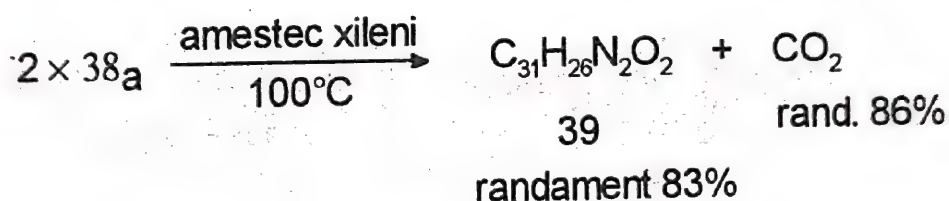
Autorii bucureșteni arată că, oxazolonele mezoionice ciclice de tipul 21<sub>a</sub> și 21<sub>b</sub> (obținute din perclorații corespunzătoare sub acțiunea trietilaminei) dau semnale greu de descifrat deoarece ele au „viața” extrem de scurtă, în timp ce pentru 21<sub>c</sub> și 21<sub>d</sub> spectrele de rezonanță magnetică nucleară sînt ușor de înregistrat și chiar de interpretat: deplasarea chimică a hidrogenului ciclului oxazolonic apare la 6,05 respectiv 5,95 ppm ( $\delta$ ) care atestă contribuția mai mare a structurii piridiniuice la starea fundamentală a compusului mezoionic. În spectrele IR compușii analizați au prezentat cîteva benzi în domeniul 1700-1750  $cm^{-1}$  atribuite grupării CO ceea ce conferă intuirea unei participări la starea fundamentală și a unei structuri în care gruparea carbonil își păstrează un caracter parțial de legătură dublă.



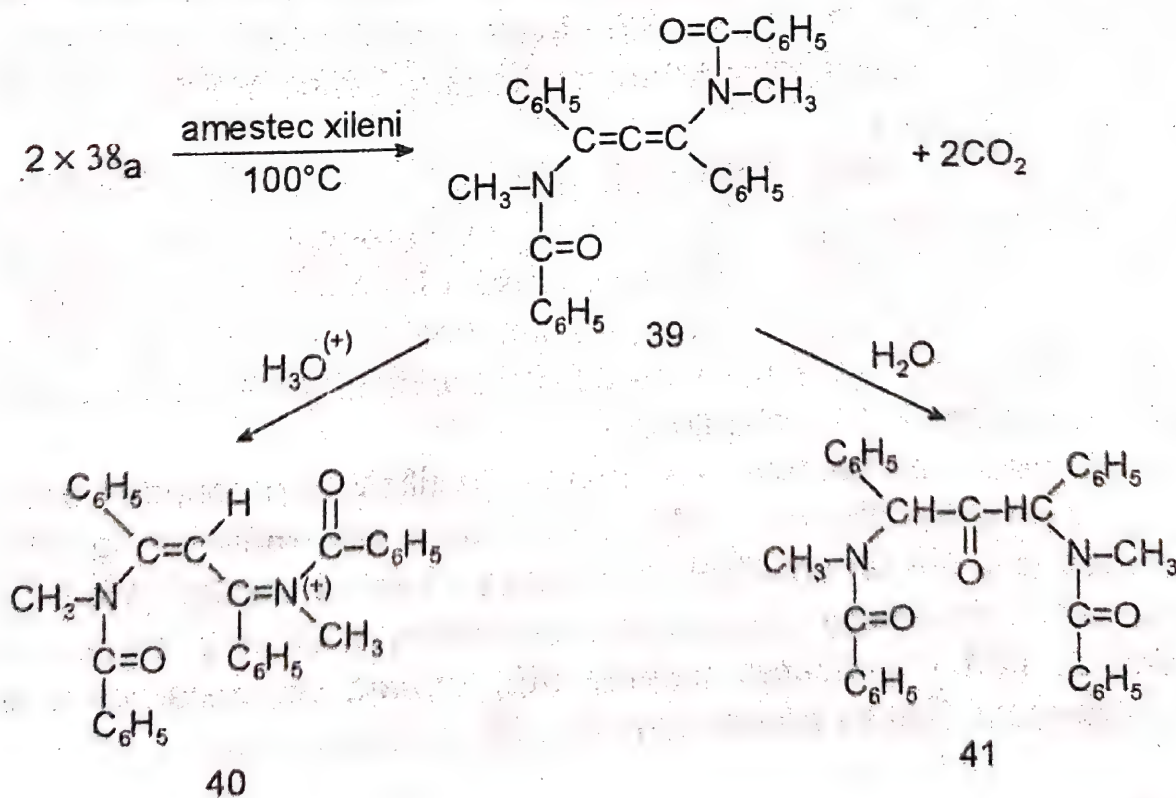
## II.3. Proprietăți chimice

Dintre proprietățile chimice ale münchnonelor prezentăm în continuare:

II.3.1. Termoliza münchnonei (38<sub>a</sub>) [se mai denumește *anhidro hidroxidul de 2,4-difenil-5-hidroxi-1,3-oxazoliu* sau *2,4-difenil-1,3-oxazol-5-ona mezoionică* sau *2,4-difenil-3-metiloxazoliu-5-olat* ori *2,4-difenil-3-metiloxazoliu-5-oxid*; literatura de specialitate le utilizează pe toate deoarece nu ar fi prima situație în care se folosesc mai multe denumiri pentru o singură substanță (vezi acetona=dimetilcetona sau propanona, etc.)]:

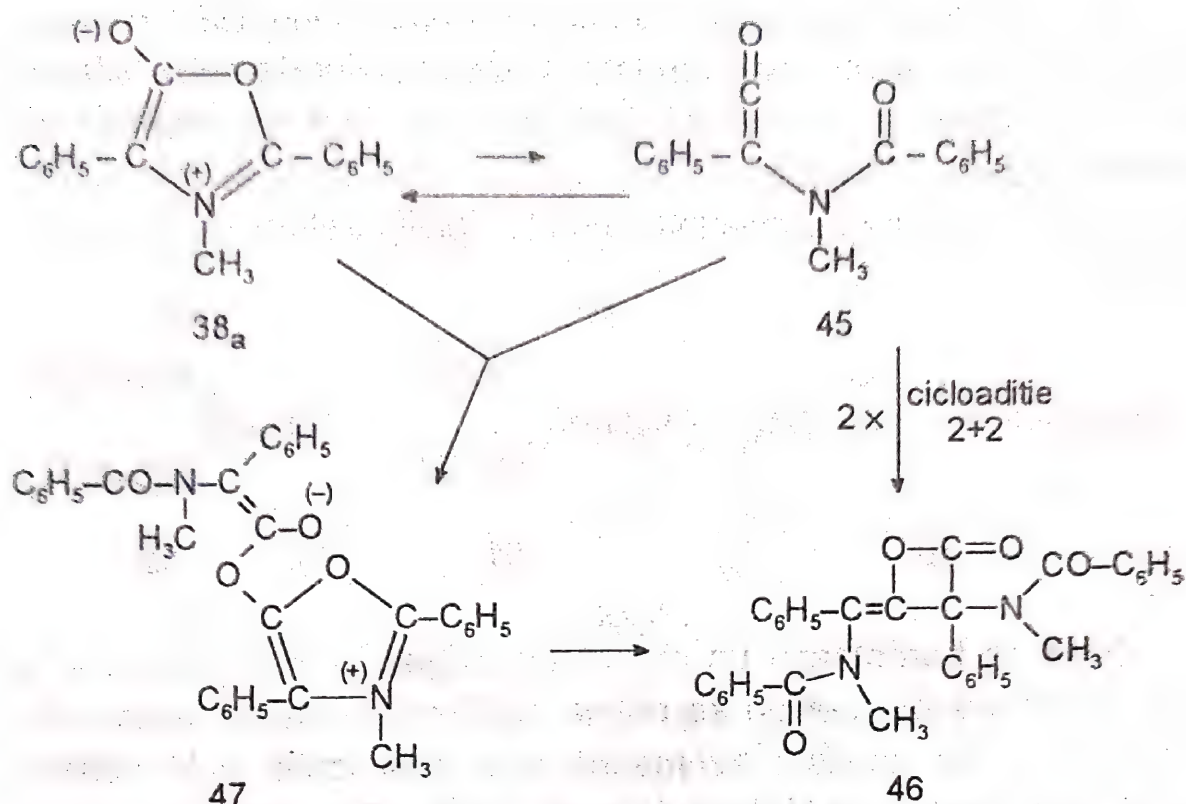


Structura compusului (39) s-a elucidat prin analiză spectrală și prin reacții chimice de hidratare apoi de hidroliză:



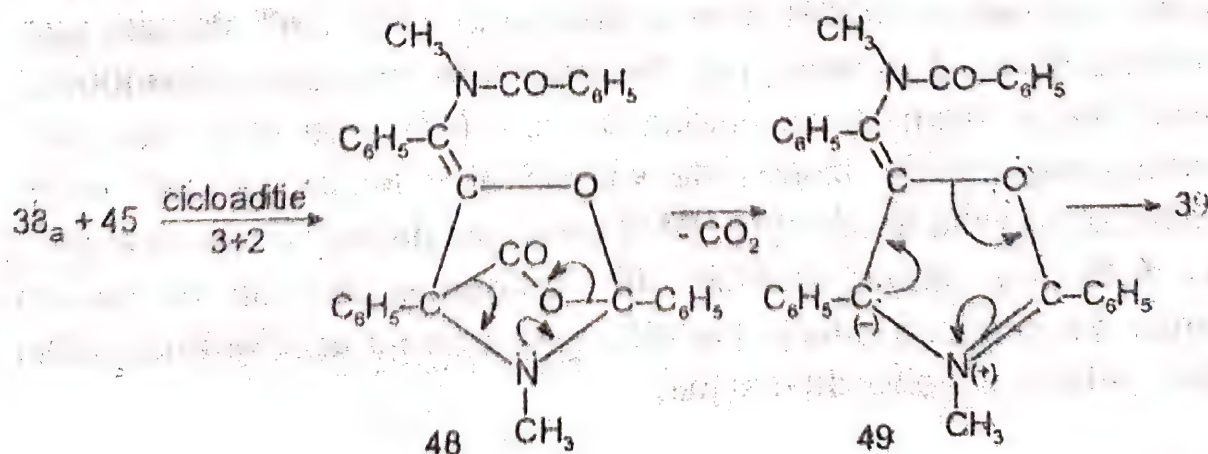




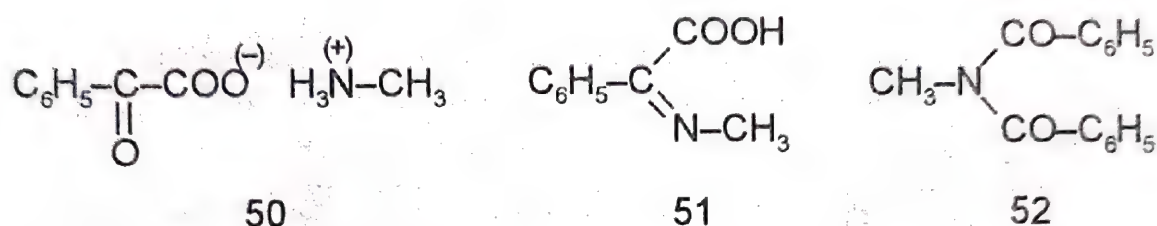


O alternativă pentru raționalizarea transformării la temperatură ridicată a münchnonei (38<sub>a</sub>) în derivatul alenic (39) o reprezintă O-acilarea münchnonei cu cetena (45) conducând la betaina (47) în care prin transpoziție rezultă (46) din care rezultă (39).

O a treia posibilitate constă într-o reacție de cicloadiție 1,3-dipolară dintre cei doi izomeri de valență (38<sub>a</sub>) + (45) care conduce la cicloadductul (48) din care, printr-o cicloneversie 1,3-dipolară, se formează o nouă münchnonă (49) care trece în izomerul de valență aciclic (39):



//.3.2. A doua comportare chimică a münchnonei (38<sub>a</sub>) o reprezintă *autooxidarea* observată în timpul operațiunilor de recristalizare: la recristalizarea din acetonitril fără protejare față de oxigenul din atmosferă s-a constatat că randamentul în produs pur scade drastic, iar din soluția mumă s-a precipitat cu eter fenilgloxilatul de metilaminiu (50):



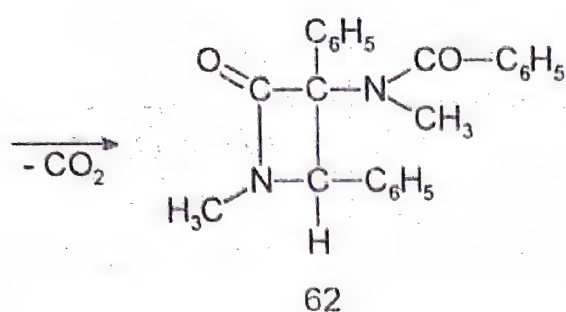
Dacă se barbotează un curent de oxigen printr-o soluție a lui (38<sub>a</sub>) în clorură de metilen se obține metilimina acidului fenilgloxilic (51); alături de această azometină s-au mai izolat acid benzoic (randament 26%) și N,N-dibenzoilmetilamină (52); se pare că pentru formarea metiliminei acidului fenilgloxilic (51) care este și foarte reactivă, tot reacția de hidroliză este cauza principală. Decarboxilarea acesteia la punctul de topire (138°C) conduce cantitativ la metilbenzilidenamina (53):  $\text{CH}_3-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$

53

În masa de reacție s-a mai identificat cu randament de circa 9% un acid (61) cu formula moleculară  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  al cărui spectru IR evidențiază alături de vibrația de valențe a grupării carbonil din gruparea funcțională COOH încă o vibrație la  $1765\text{ cm}^{-1}$  atribuită carbonilului dintr-o β-lactamă; prin decarboxilare se obține cicloadductul benziliden-metilaminei cu cetena aciclică (45) care este, așa cum arătam mai înainte, izomer de valență al münchnonei (38); cicloadductul prezintă în spectrul RM N semnalul deplasării chimice de la  $\delta = 5,45\text{ ppm}$  atribuit atomului de hidrogen al atomului de carbon terțiar din structura β-lactamei (62). Mecanismul acestei autooxidări este redat în schema de mai jos:



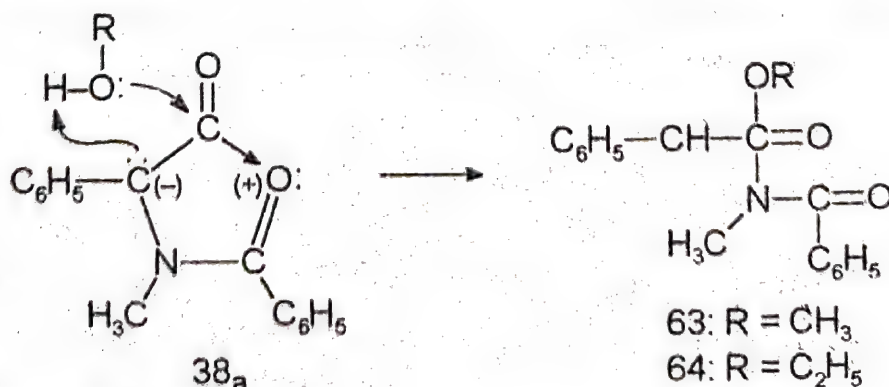




Schema de reacție care raționalizează formarea acidului carboxilic (61) include reacția de adiție a oxigenului la cetena (45) conducând la radicalul (54) care fie că se ciclizează la produsul (56) via (55) fie că suferă o cicloadiție cu aceeași cetena (45) conducând la cicloadductul (57)<sup>108</sup> care, printr-un transfer de electroni dă 2 molecule de amfion (58); aceasta, prin migrarea benzoilului de la N la O conduce la anhidrida (59) din care, prin hidroliză se obțin atât acidul benzoic cât și metilimina acidului fenilgloxilic (51); anhidrida (59) poate suferi o cicloadiție de tip 2+2 conducând la (60) din care rezultă (61) și (62).

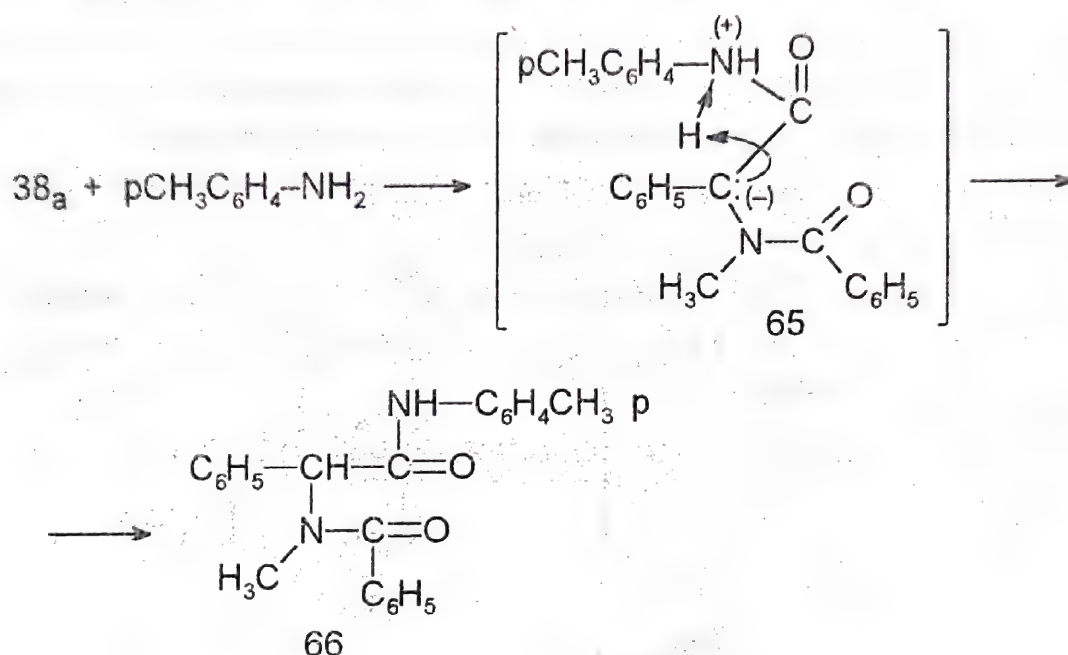
### II.3.3. Reacția cu compuși protici de tipul HA

Münchnonele se caracterizează prin rapida reacție de hidroliză atunci când se tratează cu o soluție de HCl 2n la temperatura băii de apă pînă la decolorare, schimbare care se constată în decurs de 1 minut lucrîndu-se într-o soluție a münchnonei (38) în tetrahidrofuran (0,5 g necesită 6 ml THF); se izolează aminoacizii (37). Metanoliza lui (38<sub>a</sub>) conduce la esterul metilic al acidului N-benzoil-C-fenil-N-metilaminoacetil (63) iar etanoliza la esterul etilic corespunzător (64):



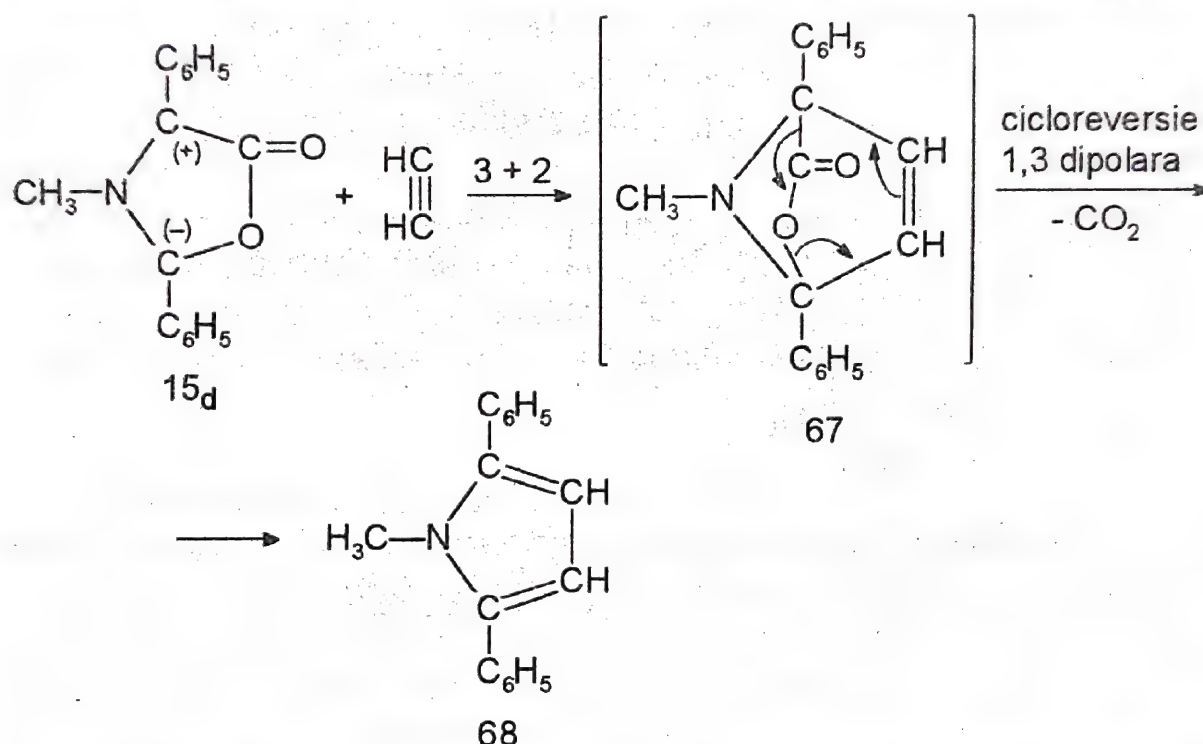


Deciclizarea s-a realizat și prin aminoliza condusă cu p-toludină care, în urma acțiunii donoare a azotului aminic asupra carbonilului din münchnona ( $38_a$ ) conduce la amfionul (65) din care prin transfer de electroni se obține amida corespunzătoare (66):



*11.3.4. Reacții de cicloadiție cu dipolarofili cu triplă legătură:* așa cum am mai precizat (pag.62, 65) reacția care a consacrat în literatura chimiei organice această categorie de compuși mezoionici a fost cicloadiția 1,3-dipolară la care participă münchnona ( $38_a$ ) în calitate de dipol 1,3 cu structură sextet ( $15_d$  respectiv  $15_g$  pag.63). Ca dipolarofili s-au utilizat: acetilena, 1-hexina, 1-octina, fenilacetilena, difenilacetilena, esterul metilic al acidului propiolic, esterul etilic al acidului fenil propiolic, esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic, fenil-benzoilacetilena, dipolarofili care cuprind întreaga gamă de acetilene: nesubstituită, mono- sau disubstituită. S-a lucrat după două variante, prima în care münchnona ( $15_d = 38_a$ ) s-a utilizat ca produs solid, izolat anterior, și cea de a doua, în care compusul mezoionic s-a preparat „in situ” în prezența dipolarofilului; autorii au constatat<sup>108</sup> că în cele mai multe cazuri nu este obligatorie utilizarea münchnonei ci este suficientă generarea acesteia în prezența dipolarofilului, deci lucrul practic se poate realiza după cea de a doua variantă.

Din punct de vedere experimental cel mai dificil a fost de realizat o soluție de acetilenă în xilen (amestec de xileni) prin barbotarea acesteia la temperatura de 0°C în solventul de mai sus; prin efectuarea cicloadiției dintre acetilena aflată în soluția xilenică și münchnona (15<sub>d</sub>) solidă la temperatura de 120-130°C (în tub închis) se obțin după răcire și deschiderea tubului, cristale incolore de 2,5-difenil-1-metilpirol (68) probabil prin intermediul cicloaductului (67) neizolat și care, tot probabil suferă o cicloneversie de tip 1,3 pierzând CO<sub>2</sub>:



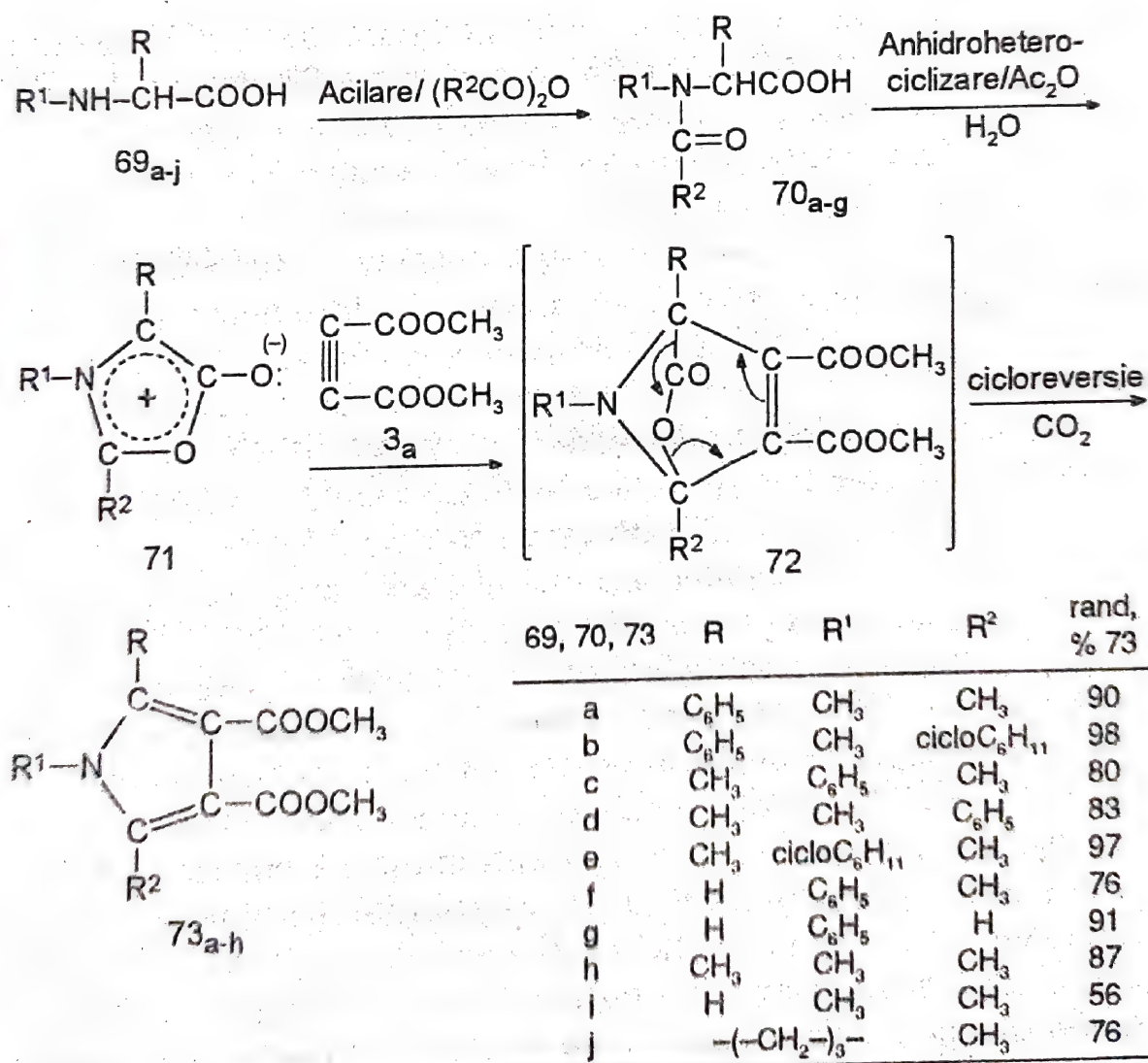
După un procedeu similar s-au sintetizat pirolți polisubstituiți în mod corespunzător în poziția 3 cu resturi: n-butil (randament 81%), n-hexil (51%), fenil (66%), metoxycarbonil (94%), și 3,4-disubstituit cu: difenil (11%), etoxycarbonil, fenil (87%), fenil, benzoil (68%).

Este interesantă influența substituenților (metil sau fenil) din pozițiile 2 și 4 ale ciclului münchnonei ca și respectarea conservării simetriei orbitalilor HOMO-LUMO ale celor doi parteneri de reacție.

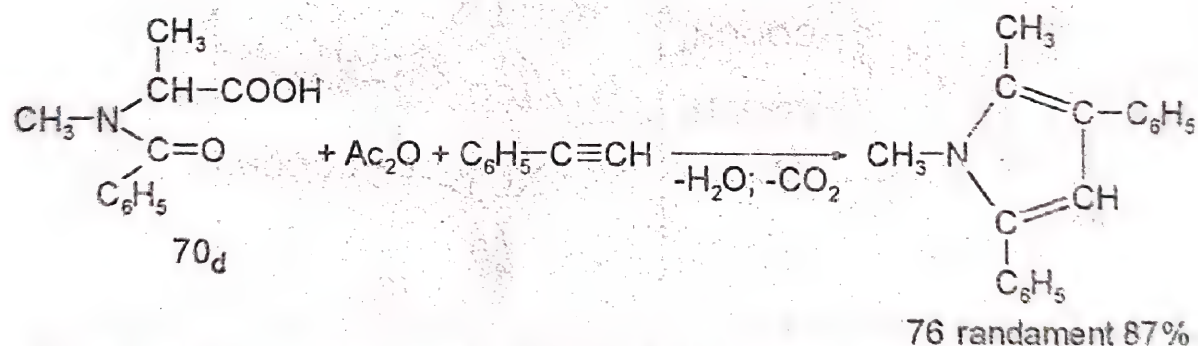
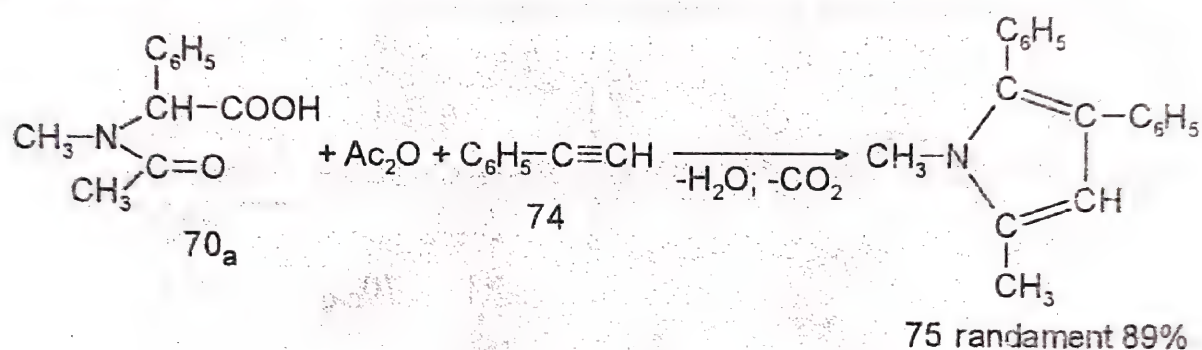
Așa cum s-a arătat mai înainte, nu s-a reușit sinteza compușilor mezoionici din clasa münchnonelor nesubstituie în poziția 4<sup>100-102</sup> de aceea s-a încercat o reacție „in situ” de formare a münchnonelor (71) din α-aminoacizii N,C-disubstituiți (69) respectiv α-aminoacizii



N,C-disubstituiți și N-acilați (70) care suferă anhidroheterociclizarea produsă de către anhidrida acetică în prezența esterului dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3<sub>a</sub>); fără a putea prevedea mersul reacțiilor, este uimitoră desfășurarea unei reacții într-o singură etapă „Eintopfreaktion” care conduce la derivații de pirol pentasubstituit (73) care includ în mod obligatoriu următoarea secvență: N-acetilare, obținerea anhidridelor mixte, heterociclizarea, cicloadiția 1,3-dipolară și cicloneversia de același tip însoțită de decarboxilare; randamentul global al sintezei derivaților de pirol este foarte bun de aceea procedeul descris reprezintă un minunat exemplu de valorificare practică a compuşilor mezoionici din clasa münchnonelor:



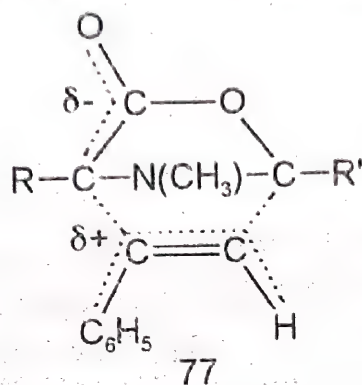
Dacă sinteza derivaților de pirol pentasubstituit de tipul (73) nu necesită discuții suplimentare privind regioselectivitatea cicloadiției 1,3-dipolare deoarece dipolarofilul este simetric substituit, o situație particulară a fost întâlnită atunci când s-a utilizat fenilacetilena (74) ca dipolarofil și N-acetil-C-fenil-N-metilglicina (70<sub>a</sub>) respectiv N-benzoil-N-metil-C-metilglicina (70<sub>d</sub>) în calitate de precursor al münchnonelor (72a și 72<sub>d</sub>); lucrînd în alte condiții experimentale (1,5 ore la 80°C cu anhidridă acetică) s-au obținut cu randamente foarte bune pirolii izomeri (75) respectiv (76) identificați prin spectrele RMN, IR ca și prin analize cantitative ale elementelor:



Certitudine asupra structurii produșilor finali s-a obținut din studiul spectrelor RMN: în cazul izomerului (75) 4,5-difenil-1,2-dimetilpirol se evidențiază deplasarea chimică a atomilor de hidrogen de la gruparea CH<sub>3</sub> din poziția 2 sub forma unui dublet centrat la  $\delta=2,34$  ppm iar la hidrogenul din poziția 3 sub formă de cuartet la  $\delta=6,31$  ppm; analiza spectrului RMN la izomerului (76) 3,5-difenil-1,2-dimetilpirol relevă doar două semnale sub formă de singlet la  $\delta=2,44$  ppm pentru hidrogenii metilului din poziția 2 și la  $\delta=6,48$  ppm atribuit hidrogenului din poziția 4. Din aceste rezultate se poate trage concluzia că, cel mai probabil, orientarea cicloadiției este determinată de

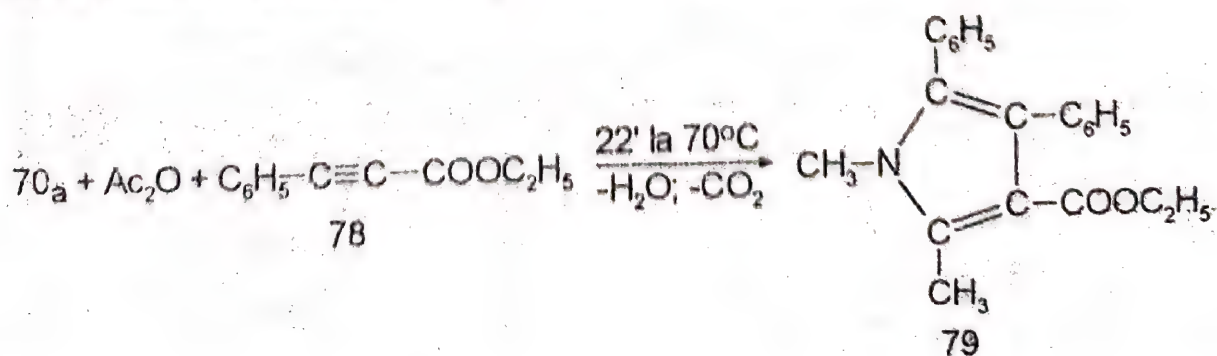


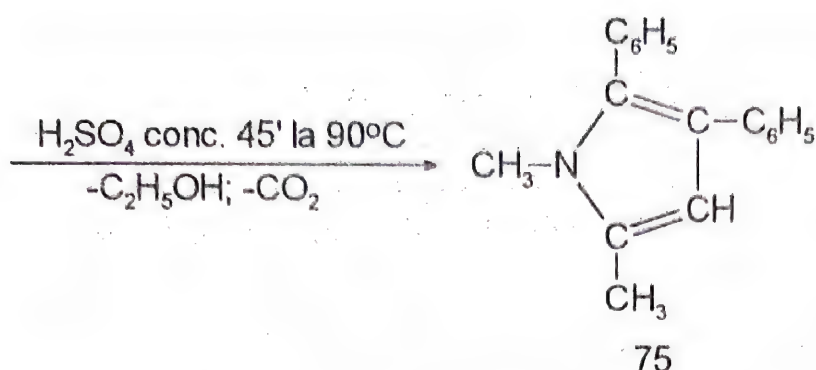
posibilitatea formării stării de tranziție (77) cu un caracter parțial de cation de tip benzilic în restul fenilacetic în sarcina negativă parțială să fie extinsă pe sistemul CCO din pozițiile 4,5:



Așadar nu are importanță tipul substituentului din heterociclul luat în lucru (metil sau fenil) ci contribuția mai importantă a simbolului reactivității chimice care ilustrează capacitatea acceptoare (centrul electofil, cationic) a carbonilului din poziția 2 a münchnonei mai accentuată în comparație cu poziția 5 a aceluiași compus mezoionic la care sarcina negativă pare a avea o contribuție de asemenea mai accentuată: în acest mod pare verosimilă formarea regioselectivă a izomerilor în discuție (75 și 76).

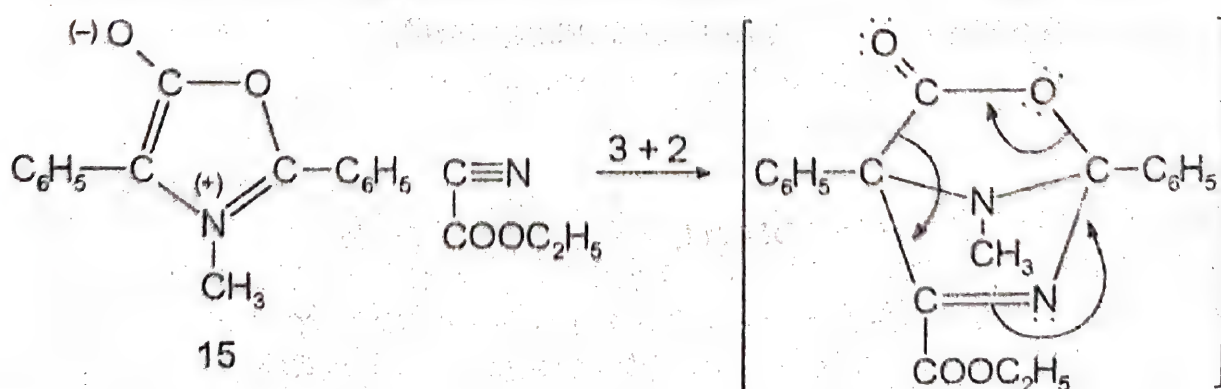
Interesantă este sinteza aceluiași pirol polisubstituit (75): prin reacția dintre (70<sub>a</sub>), anhidridă acetică și ester etilic al acidului fenilpropionic (78) se obține esterul etilic al acidului 4,5-difenil-1,2-dimetilpirol-3-carboxilic (79) cu randament de 75% (condițiile de reacție sînt similare procedeului folosit la sinteza anterioară); hidroliza acidă a esterului (79) conduce și prin decarboxilare la același pirol (75) cu randament de 74%; reacția discutată certifică odată în plus regioselectivitatea cicloadiției 1,3-dipolare studiate mult.



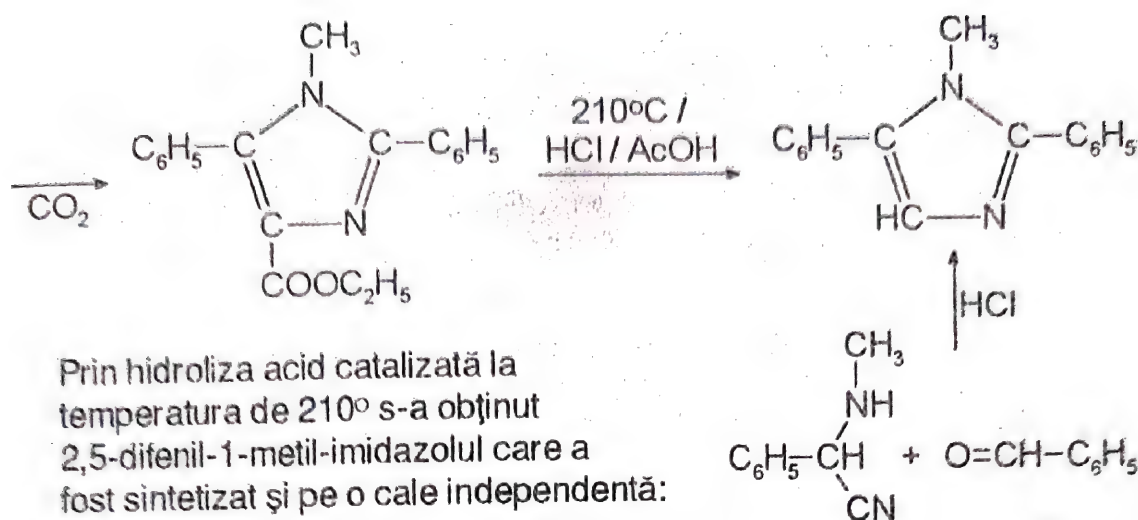


Chiar dacă dipolarofilul posedă o legătură triplă CC substituită la un singur atom de carbon sau la ambii atomi însă substituienții sînt diferiți atunci cînd dipolul 1,3 de tip azometiniluric are substituienți identici la atomii de carbon din pozițiile 2 și 5 ale ciclului mezoionic, reacția nu necesită comentarii suplimentare, deoarece este unul singur.

Se poate constata din cele expuse că münchnonele reprezintă valoroși dipoli 1,3 în reacțiile de cicloadiție cu dipolarofili care posedă triplă legătură care conduc în reacție foarte simplă și regiospecifică la derivați de pirol polisubstituit, dificil de sintetizat pe alte căi. Randamentele foarte bune, unele sînt cantitative, revendică din reacția descrisă pe una dintre cele mai utile sinteze ale pirolului și derivaților săi substituiți. 2,4-difenil-3-metil- $\Delta^2$ -oxazolin-5-ona sau anhidro hidroxidul 2,4-difenil-3-metil-5-hidroxil-1,3-oxazoliu (15) reacționează cu dipolarofili cu legătură triplă heteroatomică cum este cianoformiatul de etil care după eliminarea  $\text{CO}_2$  din cicloadductul obținut în prima etapă, fără a fi izolat, conduce cu randament de 74% la esterul etilic al acidului 2,5-difenil-1-metil-imidazol-4-carboxilic:

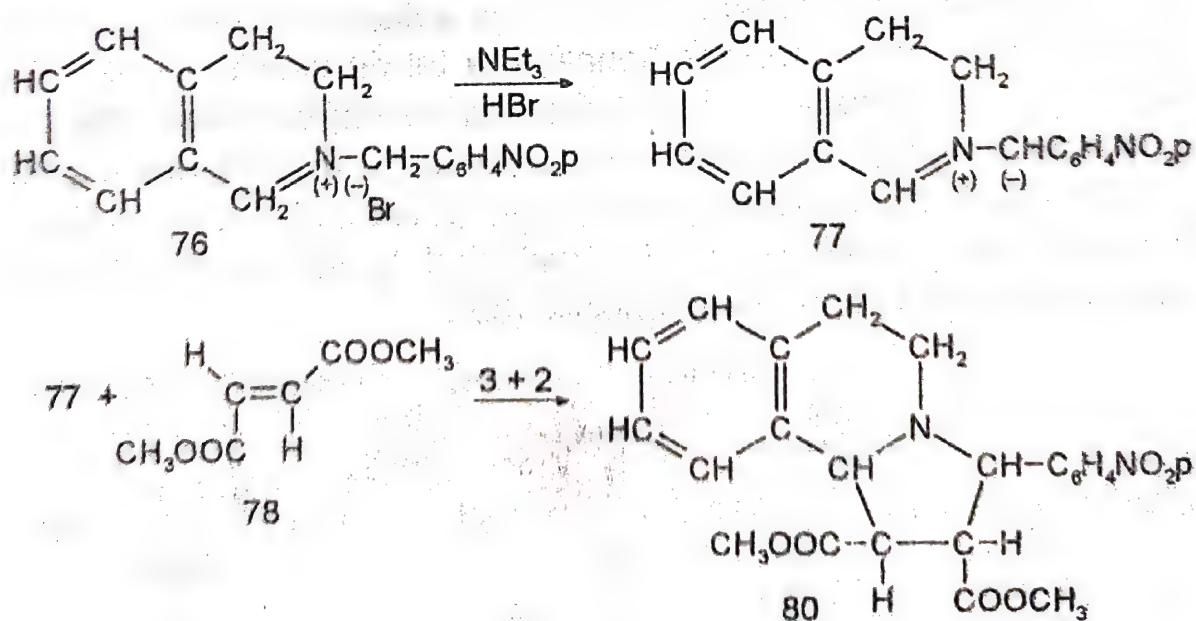


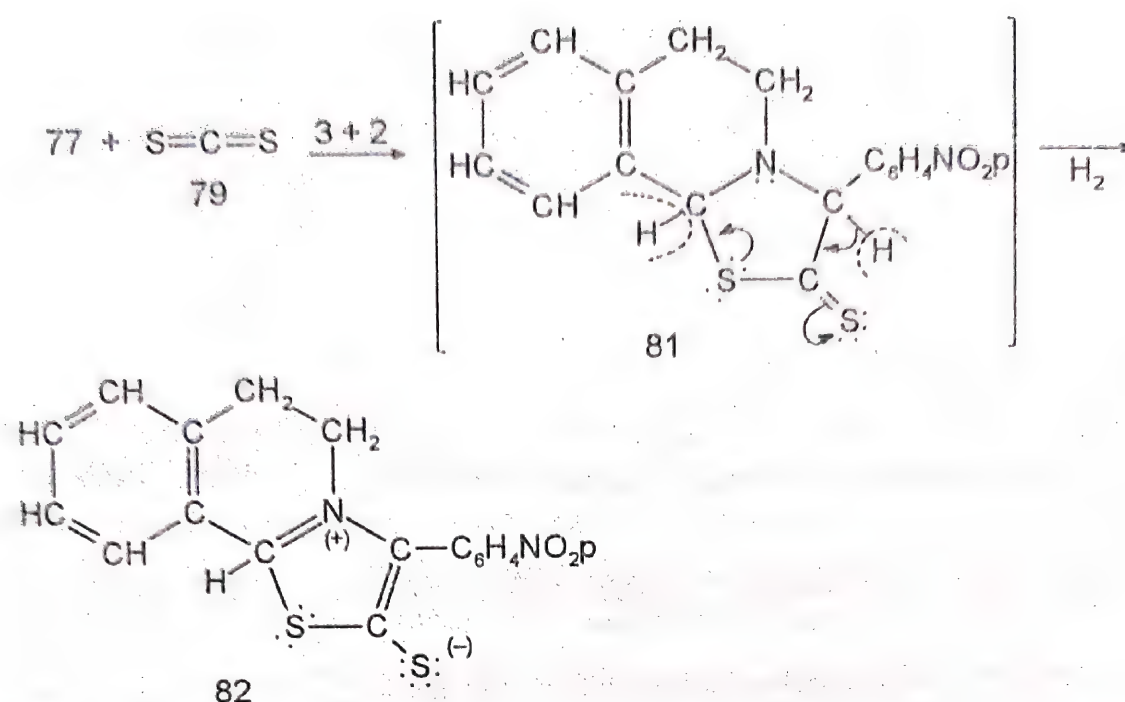




### 11.3.5. Reacții de cicloadiție cu dipolarofili care conțin dublă legătură

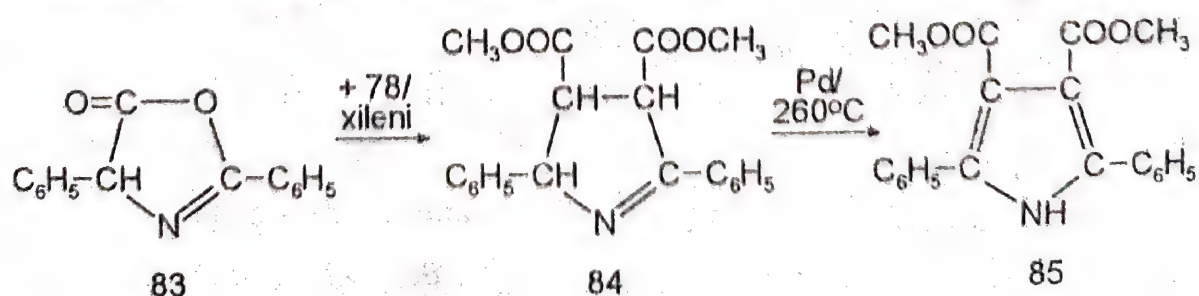
Căutarea sistemului azometiniluric de tipul  $\begin{array}{c} \diagup \text{C}=\text{N}-\text{C} \diagdown \\ (+) \quad (-) \end{array}$  în clasa azlactonelor a avut ca punct de plecare nu doar sidnonele ci și o reacție clasică a dehidrobromurării în prezența trietilaminei a bromurii de 3,4-dihidro-N-(4-nitrobensil) izochinoliniu (76) când se formează azometinilura (77) de culoare roșie care adăunează esterul dimetilic al acidului fumaric sau chiar sulfură de carbon (79) care funcționează ca dipolarofili cu dublă legătură homoatomică respectiv heteroatomică:





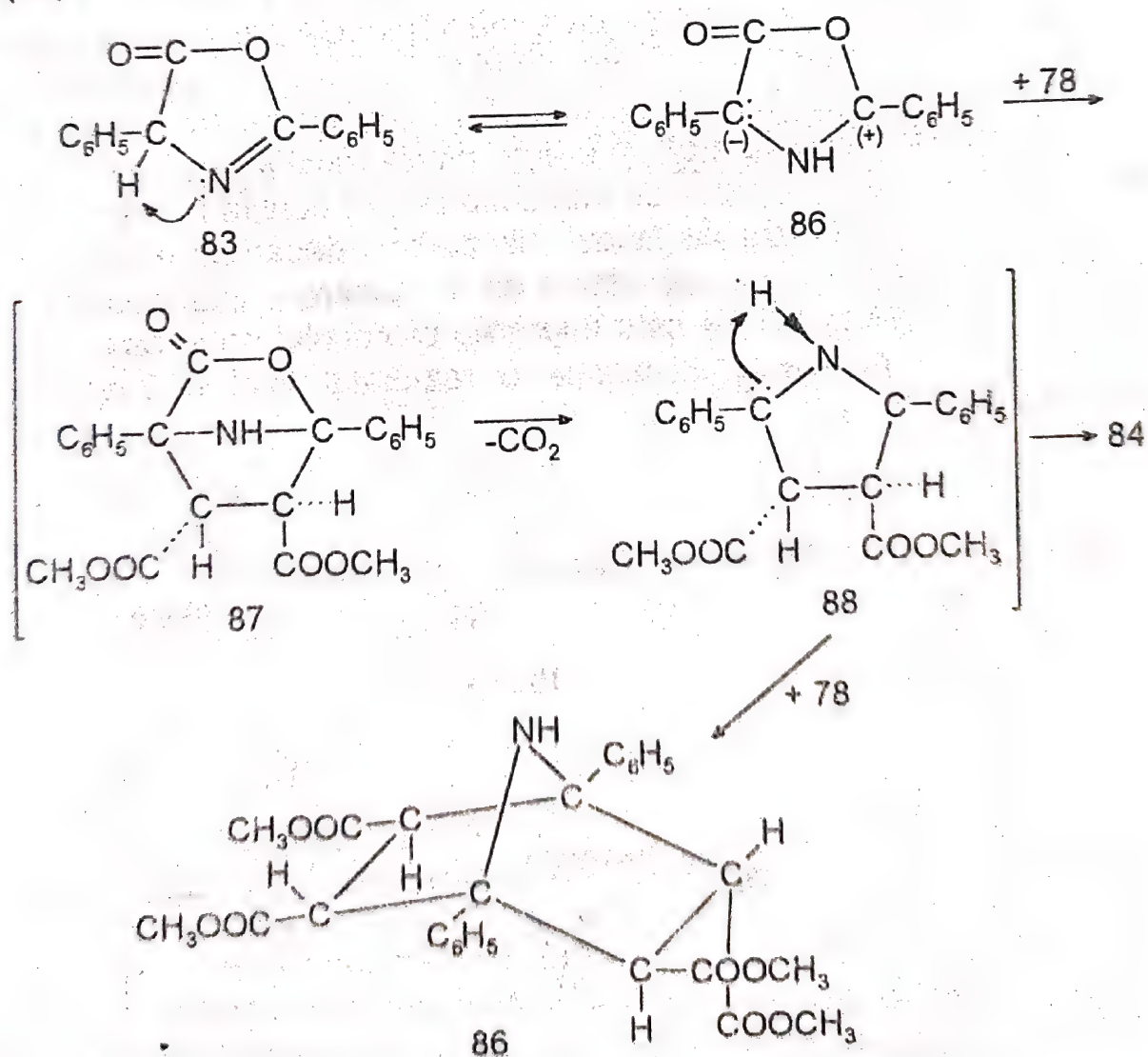
Dacă în cazul dimetilfumaratului cicloadductul (80) s-a obținut cu un randament de 69%, atunci când s-a folosit sulfura de carbon rezultatul a fost anhidro hidroxidul de 2-mercapto-3-(pnitrofenil) tiazolo/3,2-a/3,4-dihidroizochinoliniu (82) care se obține cu randament de 65% ca urmare a stabilizării prin aromatizarea compusului (81) ceea ce dovedește stabilitatea foarte mare a compusului mezoionic<sup>109</sup>.

R.Huisgen și colaboratorii<sup>110</sup> arată că azlactonele ca și derivații lor cu caracter mezoionic reacționează la fel de ușor în calitate de dipol 1,3 cu alchenele: când 2,4-difenil- $\Delta^2$ -oxazolina-5-ona (83) se încălzește la 120°C în raport echimolecular cu dimetilfumarat (78) obține 1-pirolina tetrasubstituită (84) care se aromatizează prin dehidrogenare pe paladiu la 260°C conducând la esterul dimetilic al acidului 2,5-difenil-pirol-3,4-dicarboxilic (85):



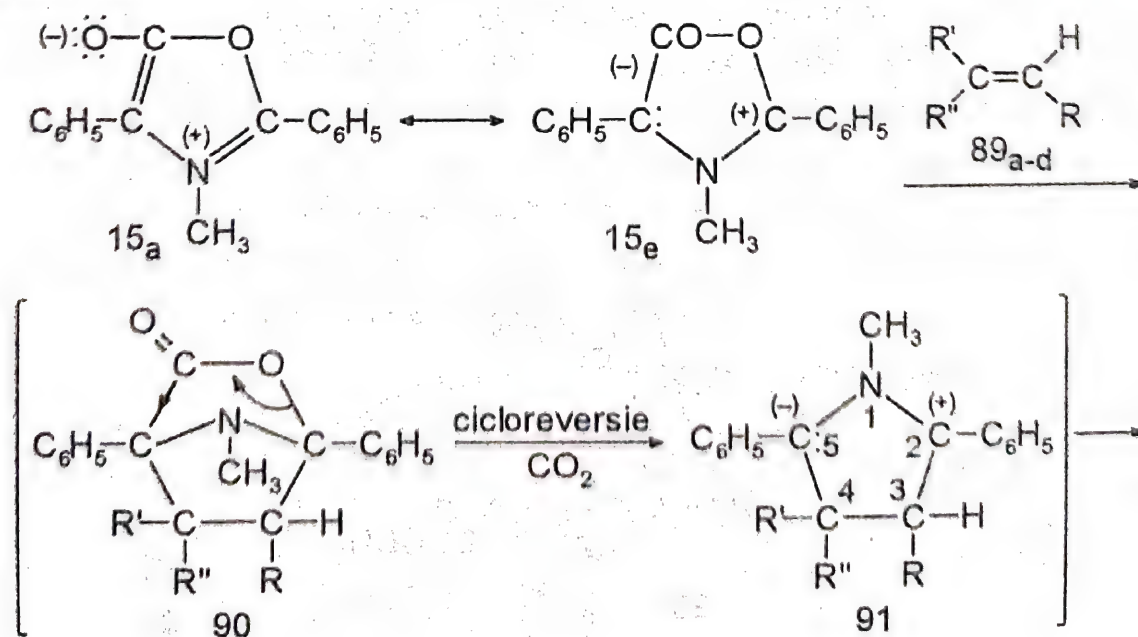


Un alt produs care s-a obținut, a fost derivatul de 7-azanorbornan (86) care rezultă sub forma unui adduct 1:2 dintre azlactona (83) și același ester al acidului fumaric (78) dacă azlactona se adaugă treptat la un exces de ester topit: randamentul obținut este bun, 76%; în acest caz este obligatorie migrarea unui proton de la atomii de carbon din poziția 4 (cu hibridizarea  $sp^3$ ) la atomul de azot adiacent ceea ce ar permite azlactonei (83) să se transforme într-un compus mezoionic (86) ceea ce justifică cicloadiția 1,3-dipolară cu esterul (78) conducând la cicloadductul (87) din care, fără a se izola, se poate explica atât obținerea compusului (84) prin migrarea inversă a protonului de la azot la carbon cât și derivatul de 7-azanorbornan (86):

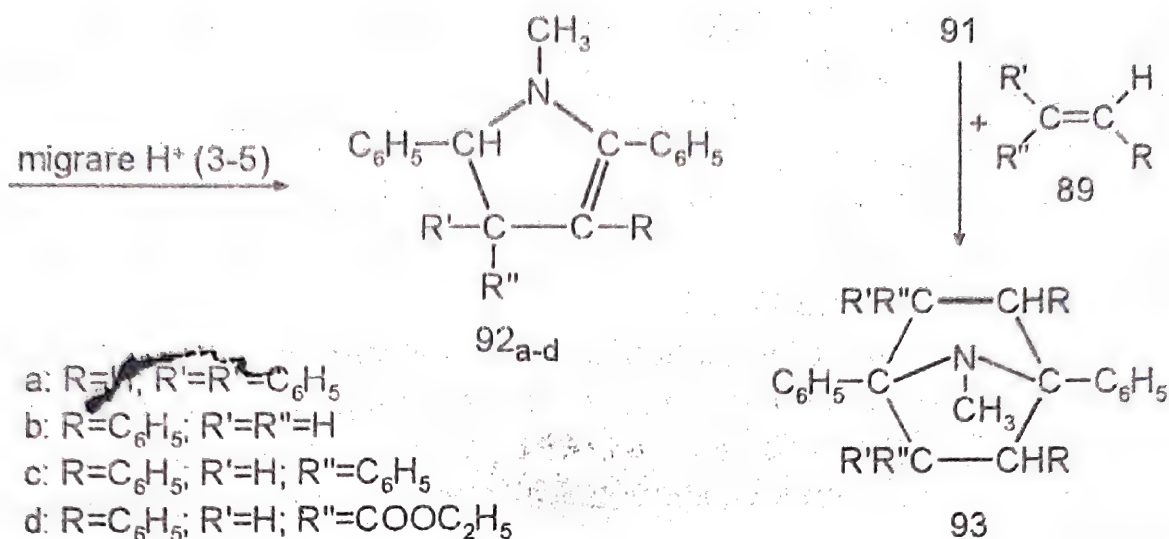


Ceea ce este interesant în această transformare, se observă o concurență între migrarea protonului de la azot la carbonul adiacent care explică formarea lui (84) și noua cicloadiție de tip 1,3 dintre noul dipol 1,3 (88) rezultat prin pierderea  $\text{CO}_2$  prin cicloreversia de tip 1,3 dipolară din (87) și o nouă moleculară de diester (78), care conduce la (86). Reacție similară s-a realizat între (83) și anhidridă maleică precum și cu N-fenilmaleinimidă conducând la bis-adducți ai nucleului pirolic, cu randamente de 94% respectiv 67%. Acenaftilenul reprezintă un exemplu de dipolarofil cu dublă legătură care face parte dintr-un ciclu și care dă un bis-adduct mixt care conține pe de o parte rest de ester al acidului furanic și pe de altă parte restul de acenaftilen.

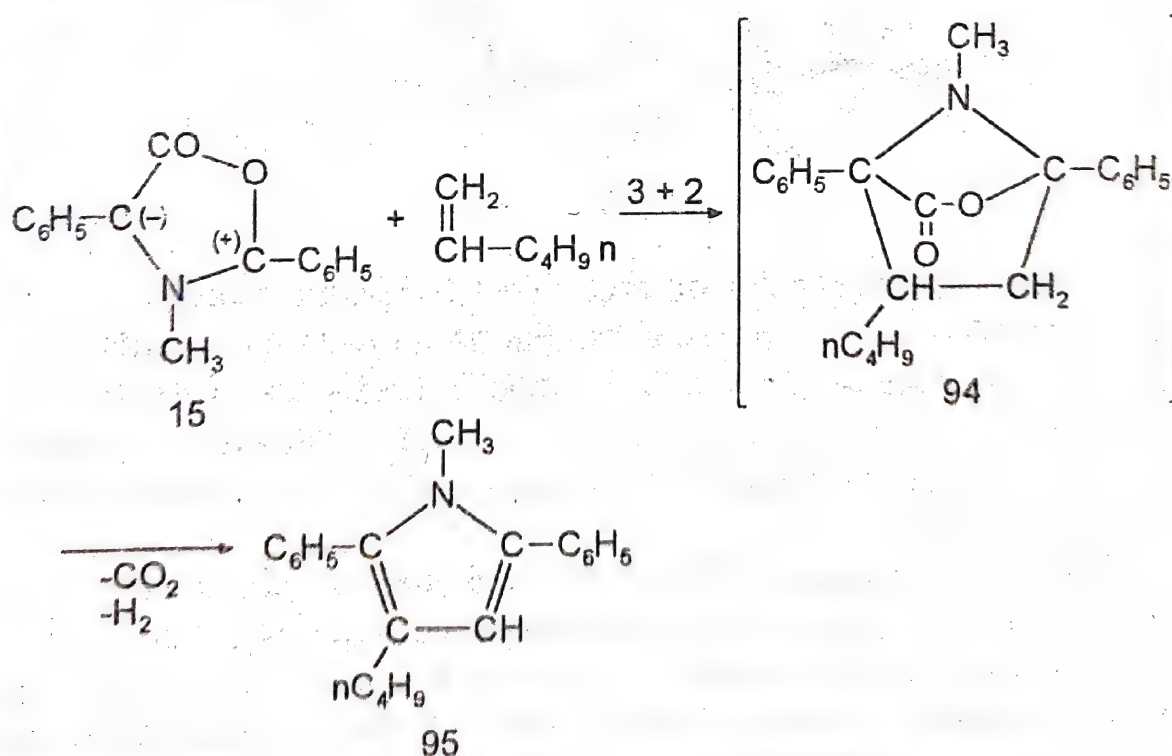
Prof. Hans Gotthardt împreună cu îndrumătorul său Rolf Huisgen deschide seria reacțiilor pe care münchnonele propriu-zise (cele în care azlactonele nu mai poate suferi în avans prototropia spre a deveni util dipol 1,3) le dau cu olefine în calitate de dipolarofili cu dublă legătură homoatomică: diferența dintre reacția descrisă anterior, cu azlactona (83) și cea cu münchnona (15) constă în imposibilitatea migrării protonului de la azot la carbon deoarece acesta nu există, de aceea singura modalitate de stabilizare a intermediarului azometiniluric de tipul (88) este migrarea protonului de la carbon la carbon – din poziția 3 în poziția 5 rezultatul fiind o 2-pirolină polisubstituită<sup>112</sup>:







La tratarea lui (15) cu 1-hexenă s-a obținut același derivat de pirol (95) care s-a obținut și în cazul utilizării 1-hexenei ca dipolarofil<sup>108</sup> în cazul nostru al 1-hexenei are loc o dehidrogenare în timpul operațiunilor de purificare prin distilare sub vid înaintat:

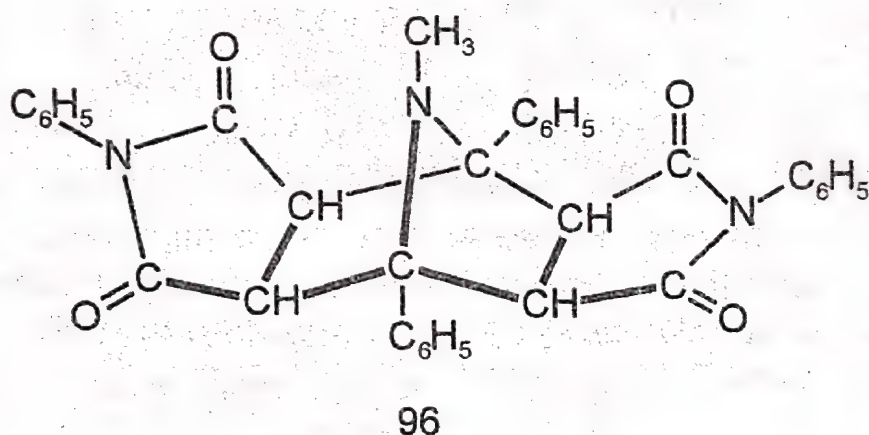


După același procedeu autorii au folosit și alți dipolarofili cu dublă legătură homoatomică cum sînt: stiren, 1,1-difeniletenă, trans-

stilben, acetat de vinil, metacrilonitril, ester etilic al acidului cinamic, ester metilic al acidului crotonic, ester metilic al acidului metacrilic, dimetilfumarat, dimetilamaleat, transdibenzoiletenă, acenaftilen, N-fenilmaleinimidă.

Metoda descrisă constituie o valoroasă cale de sinteză a derivaților de 2-piroline substituie ca și a derivaților aromatici corespunzători, pirololi polisubstituiți.

Rezultatul cel mai spectaculos se obține când s-a folosit N-fenilmaleinimida în calitate de dipolarofil, în sensul că s-a identificat bis-adductul (96) care s-a dovedit a fi bis-fenilimida acidului 7-metil-1,4-difenil-7-aza-biciclo/2.2.1/heptam-all, exo-2,3,5,6-tetracarboxilic:

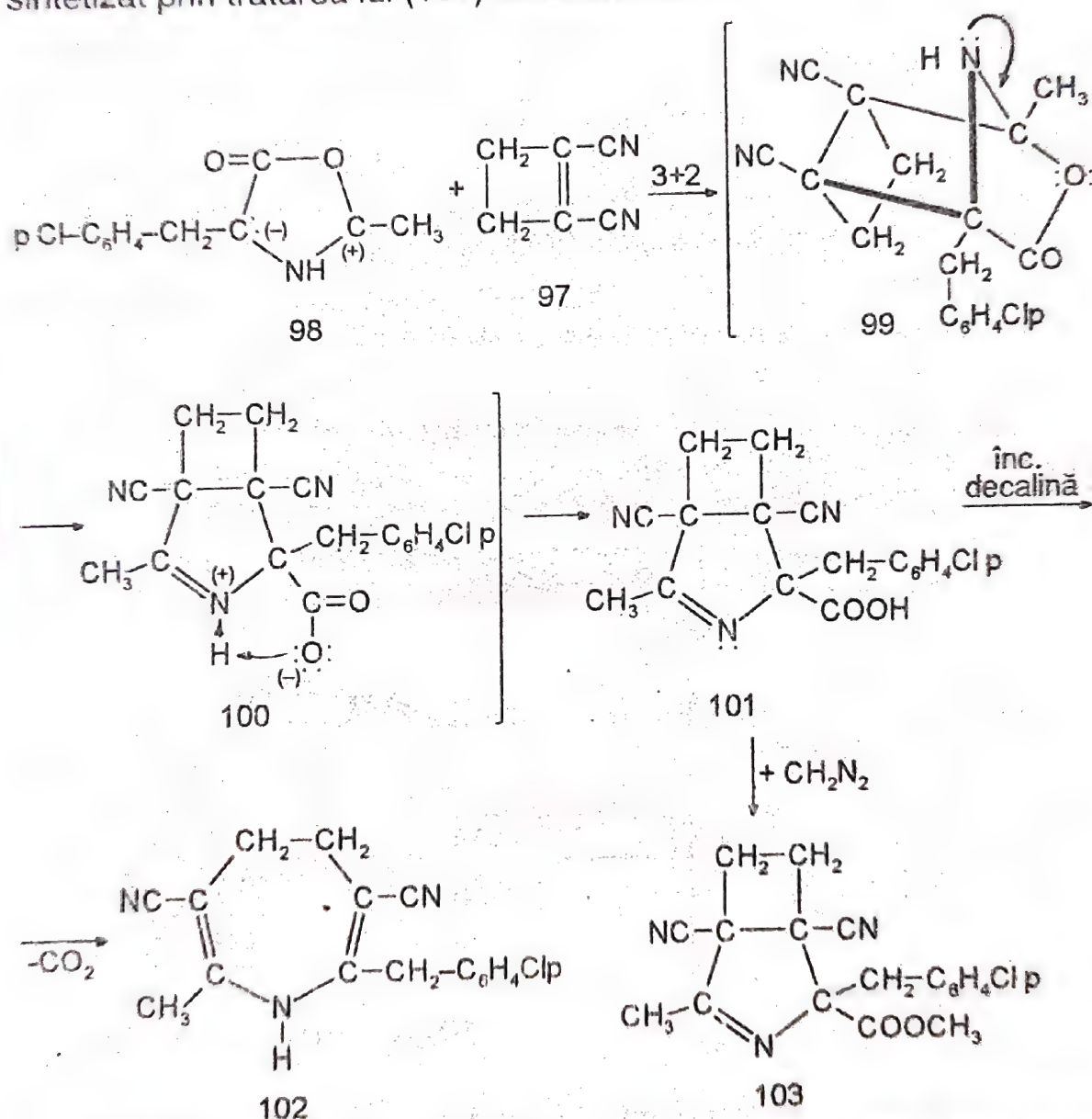


Studiul cineticii reacției de cicloadiție 1,3-dipolară relevă că viteza determinantă o constituie cea a reacției de formare a cicloadductului din care se elimină rapid  $\text{CO}_2$ <sup>113</sup>; dificila preparare a enaminelor ciclice pentaatomice face din reacția studiată la München o metodă utilă în sinteza compușilor hetociclici avînd ca materie primă münchnona (15).

Rezultate bune s-au obținut și atunci cînd münchnonele au fost generate „in situ” prin anhidrociclizarea N-alchil sau N-arilaminoacizilor de tipul glicinei substituie și la atomul de carbon din poziția  $\alpha$  în prezența esterilor acidului fumaric sau a izomerilor geometrici ale acestora (esteri ai acidului maleic) care au condus la aceleași produși finali fie aceștia diesteri ai acizilor corespunzători 2-pirolinelor polisubstituie fie chiar derivați ai pirolului polisubstituit<sup>114</sup>.

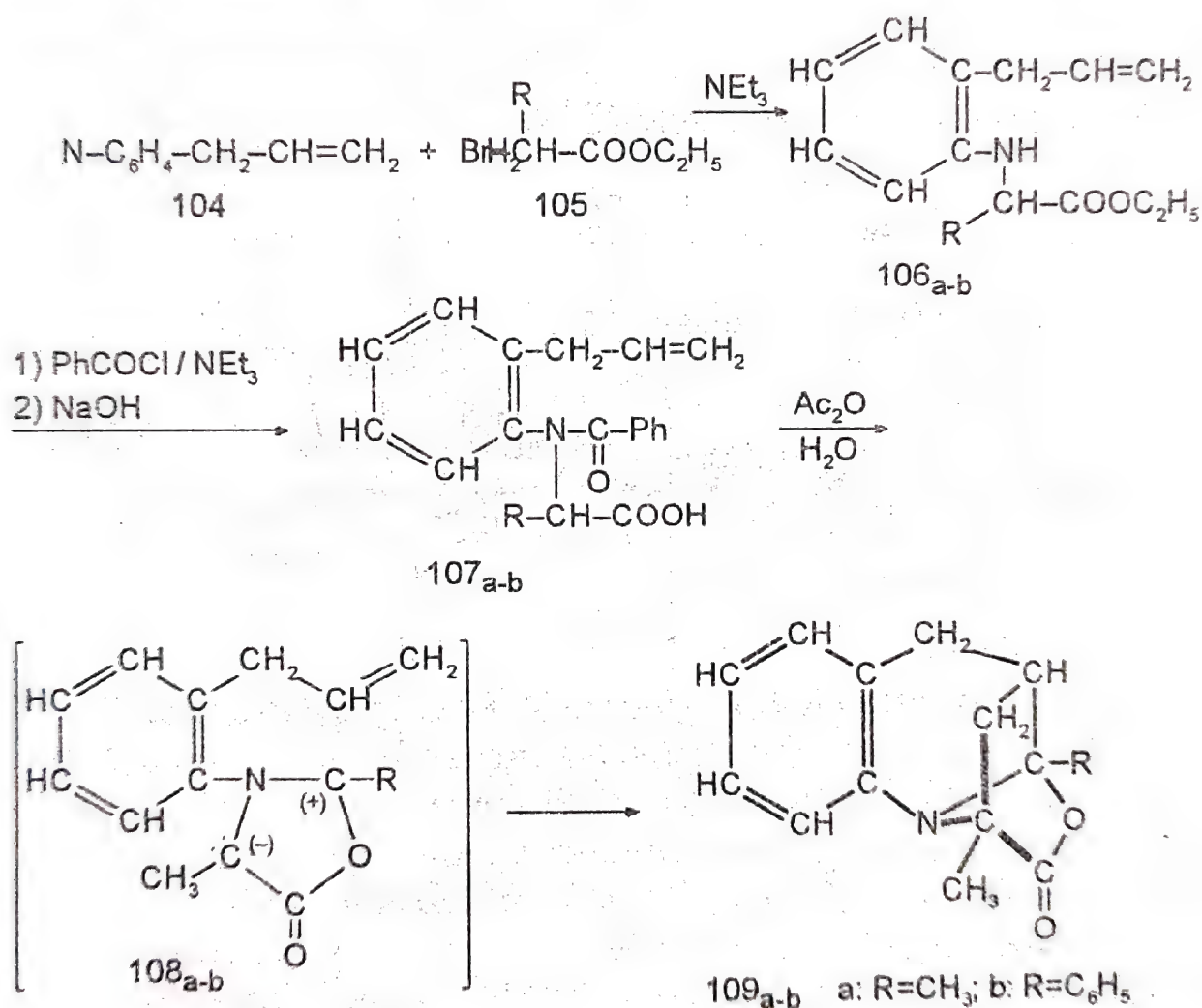


Un rezultat interesant a fost obținut de C.A. Maryanoff și colaboratorii<sup>115</sup> care folosind ca dipolarofil 1,2-dicianociclobutena (97) în prezența căreia s-a generat o azlactonă (98); au obținut în loc de dihidroazepina așteptată (102) un azabicyclu (101) a cărui structură s-a elucidat prin analiza roentgenografică a esterului metilic (103) sintetizat prin tratarea lui (101) cu diazometan:



Rezultatul revendică ideea că izolarea lui (101) aduce în discuție eliminarea dioxidului de carbon, care, nu este necesar a fi un proces concertat. Această lucrare întărește ideea că mai întâi are loc cicloadiția 1,3-dipolară apoi eliminarea dioxidului de carbon.

Eforturile lui A. Padwa și colaboratorii<sup>116-118</sup> justifică interesul teoretic dar și cel practic ca fiind unica cale de sinteză a monociclurilor funcționalizate sau a celor policiclice din chimia heterociclurilor: reacții tandem de sinteză a compușilor mezoionici și ciclizarea intramoleculară a acestora prin procedeu de cicloadiție dipolară 1,3. Autorii au folosit ca substanță de plecare orto-alilanilina (104) pe care au transformat-o prin reacții consacrate în N-benzoil-C-substituiții aminoacizi (107):



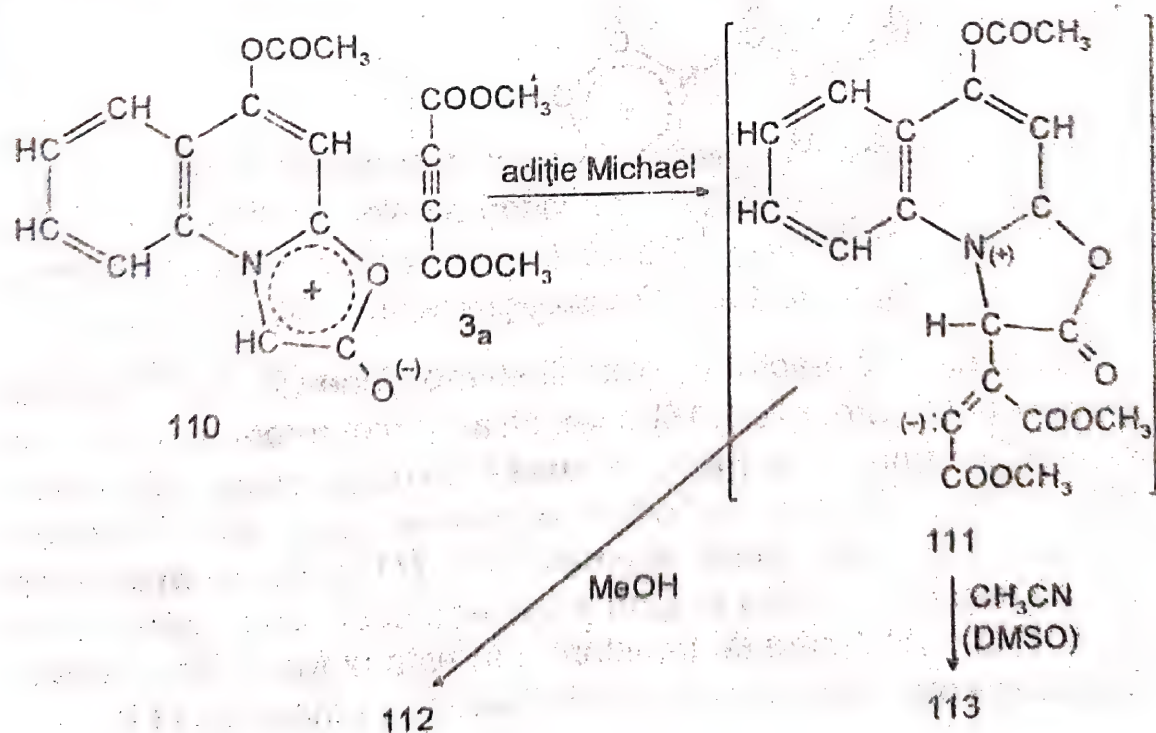
Cicloadiția intramoleculară de tip 1,3 care a fost surprinsă în cazul münchnonei (108) în structura căreia preexistă dubla legătură neactivată a condus la oxazolchinolinonele (109<sub>a-b</sub>): după cunoștințele noastre acesta reprezintă cel dintâi exemplu de cicloadiție de tip 1,3 dipolară intramoleculară în care se rețin elemente dioxidului

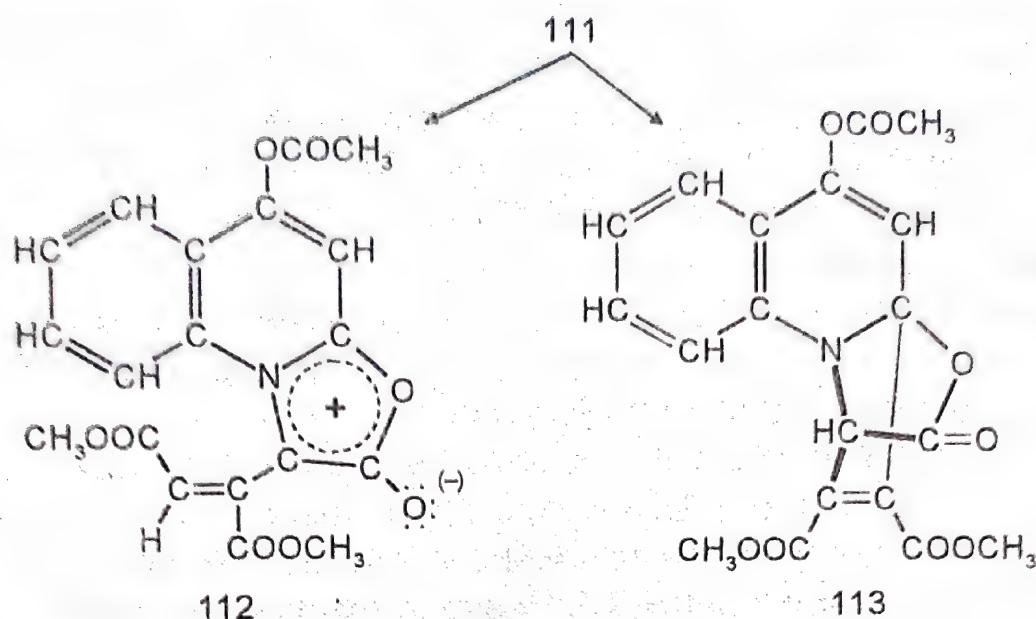


de carbon, deci acesta nu se elimină. Este interesant că acest tip de reacție a fost remarcat de către H.Meier și colaboratorii<sup>119,120</sup> care au sintetizat oxadiazolo/3,2-a/cinnoline din sidnonele neizolate obținute prin anhidrociclizarea N-orto-alilfenilaminoacizilor corespunzători. A.Padwa<sup>118</sup> a studiat și regiochimia cicloadiției 1,3-dipolare intramoleculare în cazul în care a folosit ca aminoacid de plecare N-(o-alilfenil)-2-fenilglicina obținând amestec de regiomeri în funcție de substituenții existenți în nucleul münchnonic.

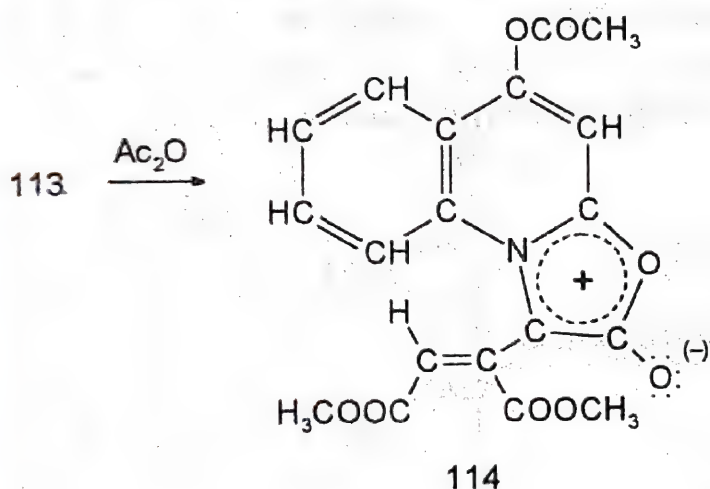
Un rezultat deosebit îl constituie contribuția școlii bucureștene de chimie organică a lui D.Răileanu din perioada 1978-1992 care a reușit să sintetizeze chinolinoxazolone mezoionice stabile pe care le-a caracterizat spectral (IR, RMN) și prin reacții caracteristice<sup>121-124</sup>.

Tratarea anhidro hidroxidului de 5-acetoxi-2-hidroxi-oxazolo/3,2-a/chinolinu (110) cu ester dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3<sub>a</sub>) în metanol se obține cu randament de 74% o nouă chinolinoxazonă mezoionică (112) care este un adduct de tip Michael de configurație E; dacă reacția se desfășoară într-un mediu aprotic, cum ar fi acetonitrilul sau dimetilsulfoxidul se obține un cicloadduct (113) ambii compuși fiind raționalizați prin intermediul unui zwiterion (111):



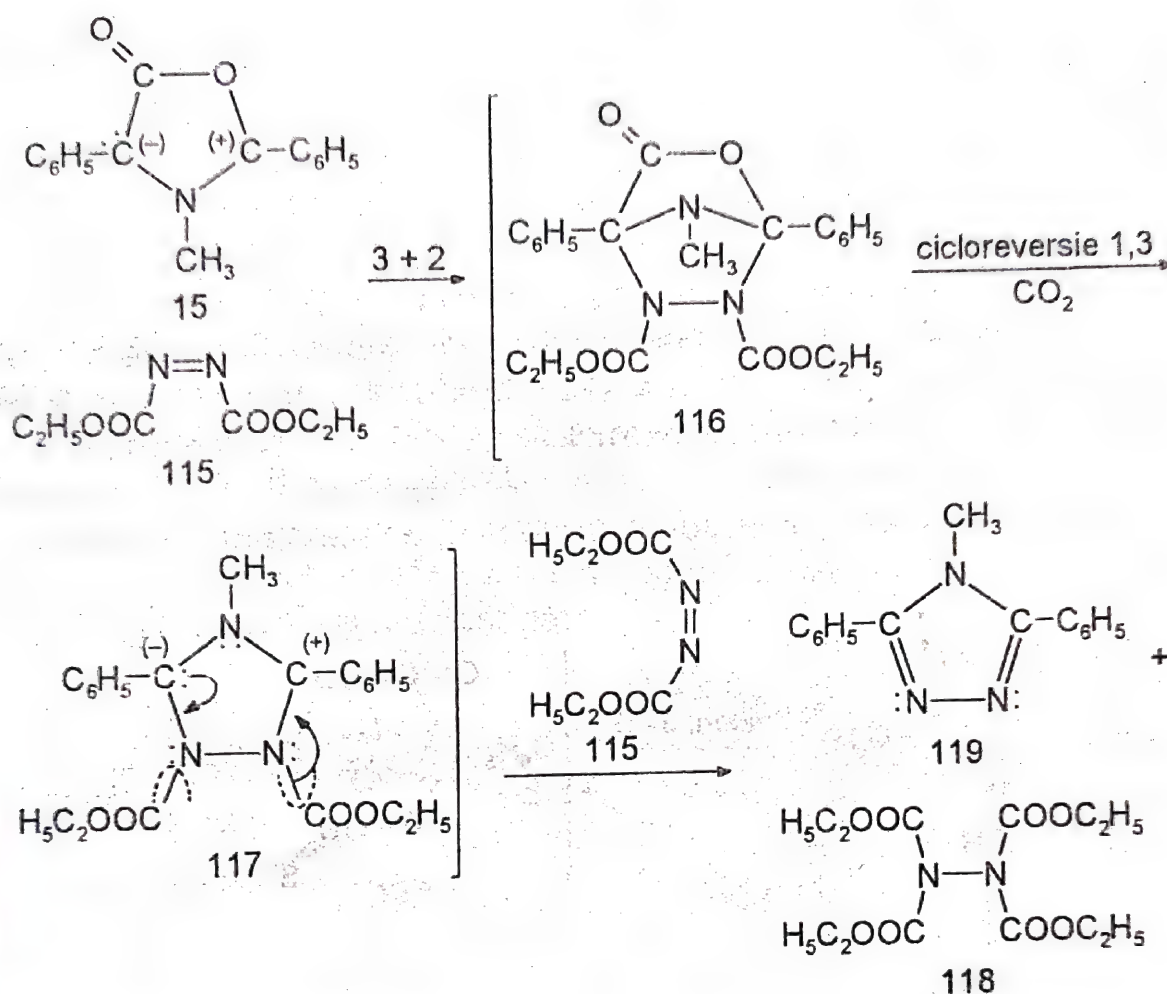


Se remarcă faptul că prin refluxarea în anhidridă acetică, cicloadductul (113) se transformă în regiomerul (114) care poate fi considerat adductul reacției Michael de configurație Z:

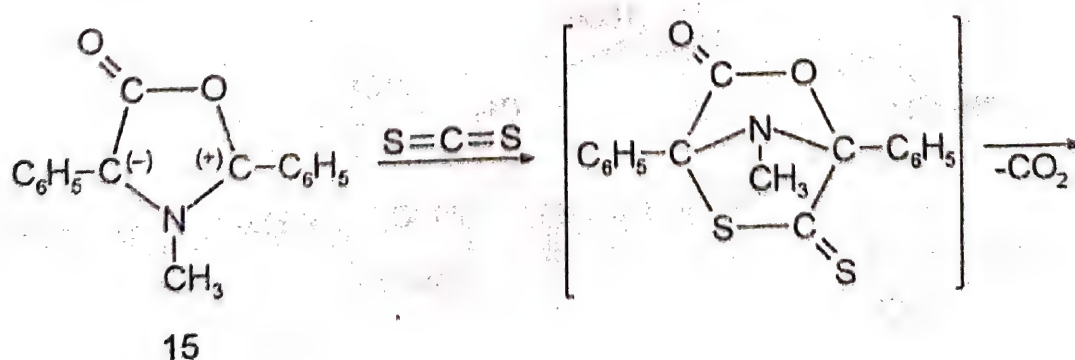


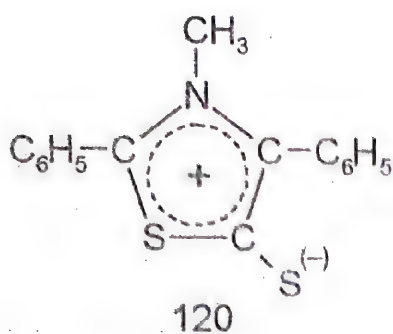
Printre cei mai reactivi dipolarofili se menționează esterul dietilic al acidului azodicarboxilic (115) care, chiar la temperatura de  $0^\circ\text{C}$  se consumă în raport dublu molar în reacție cu münchnona (15): dublă cantitate de (115) este solicitată deoarece după decarboxilarea cicloadductului (116), noua azometinilură (117) se aromatizează printr-un transfer de două grupări etoxicarbonilice unei molecule de dietilazodicarboxilat care se transformă în esterul tetraetilic al acidului hidrazintetracarboxilic (118) și 2,5-difenil-1,2,4-triazolul (119):



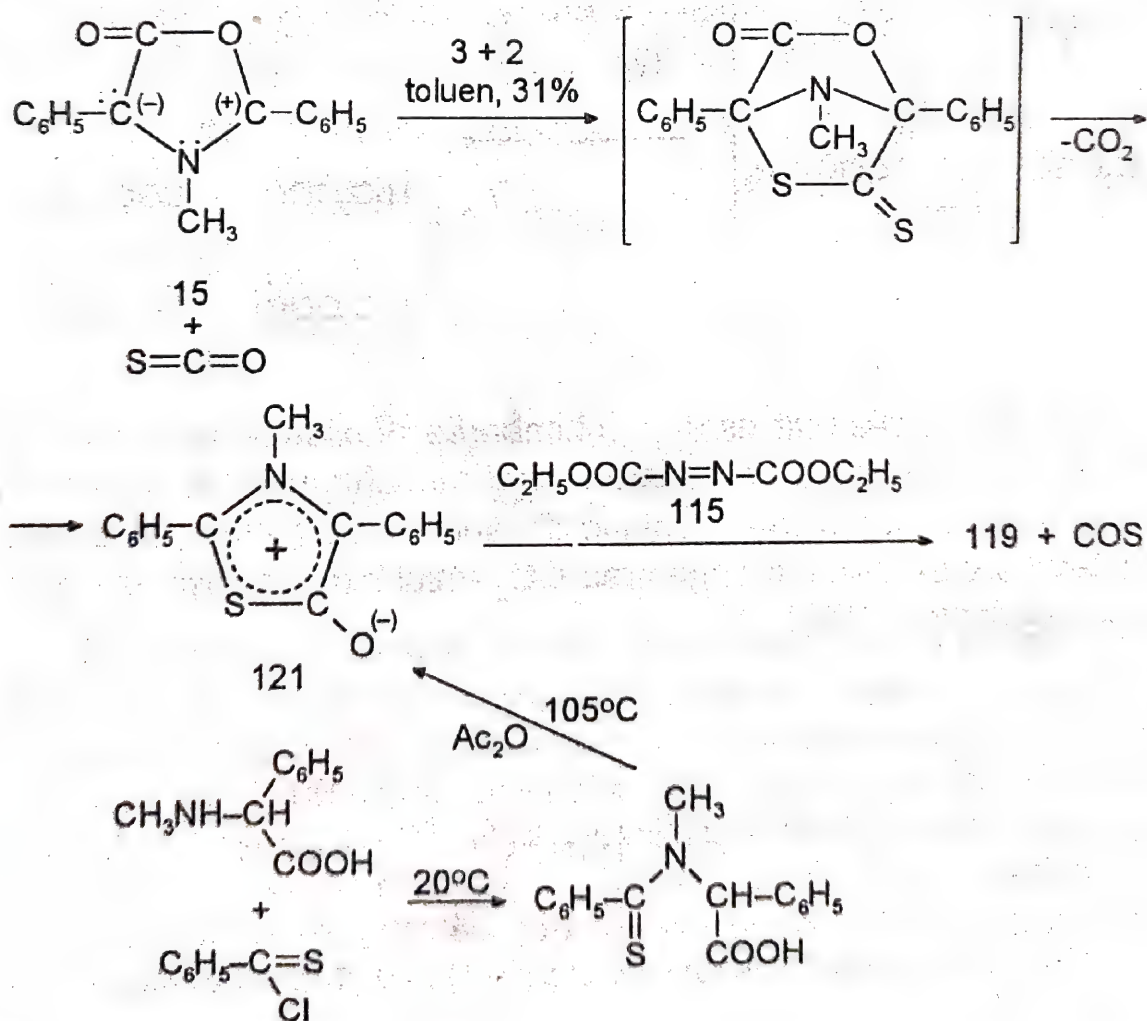


Reacție interesantă este și schimbarea dioxidului de carbon cu sulfura de carbon care se constată când münchnona (15) se lasă la temperatura de  $20^\circ\text{C}$  într-o soluție de sulfură de carbon; în decurs de câteva ore se termină degajarea  $\text{CO}_2$  rezultând ace roșii de tiazolionă mezoionică (120):





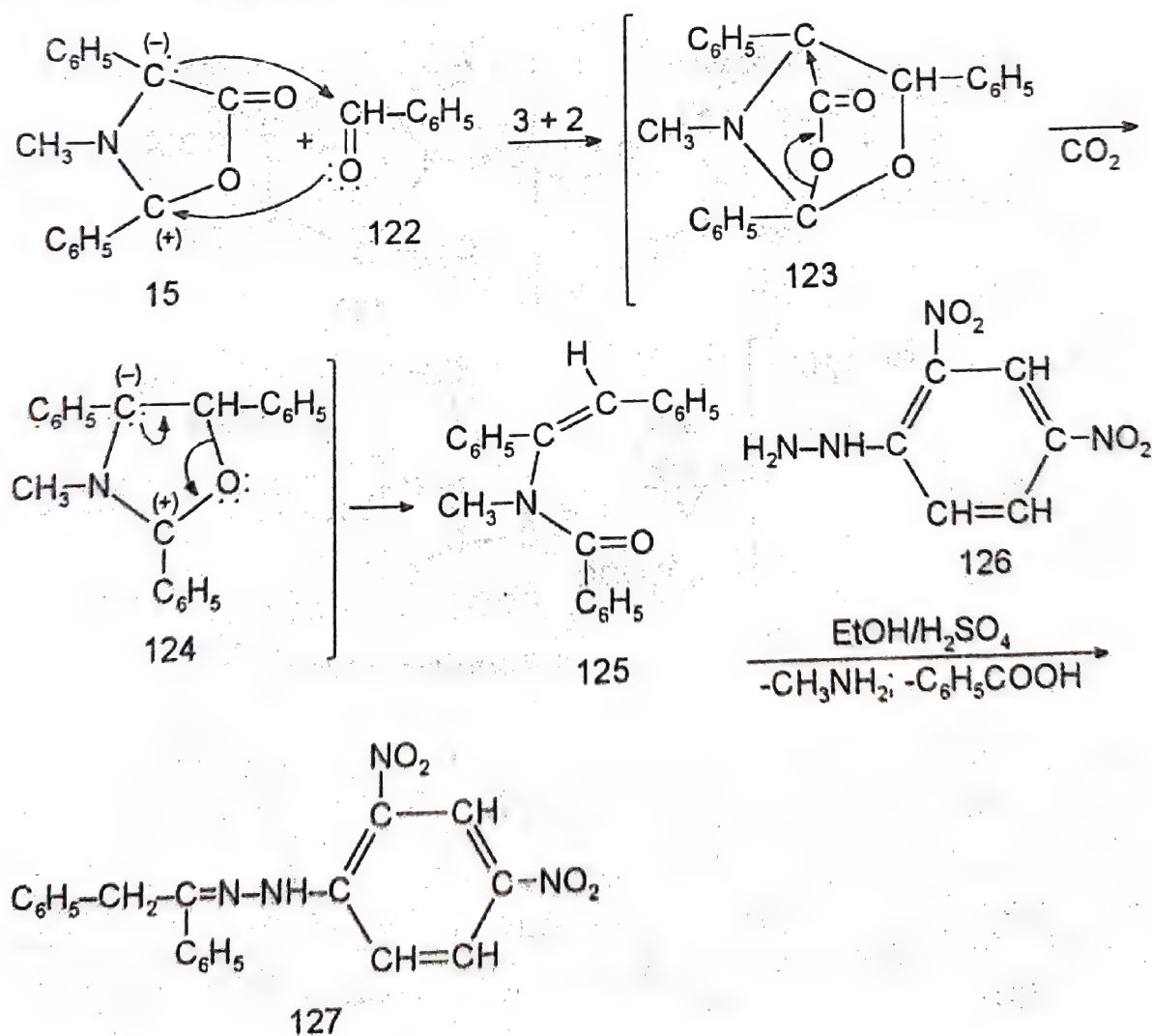
Condiții ceva mai viguroase necesită oxisulfura de carbon în reacția cu aceeași münchnonă (15); produsul care se obține este identic cu cel obținut prin anhidrociclizarea N-metil-N-tiobenzoilfenilglicinei; spre deosebire de compusul mezoionic (120) compusul mezoionic (121), obținut în această reacție, manifestă capacitatea de dipol 1,3:



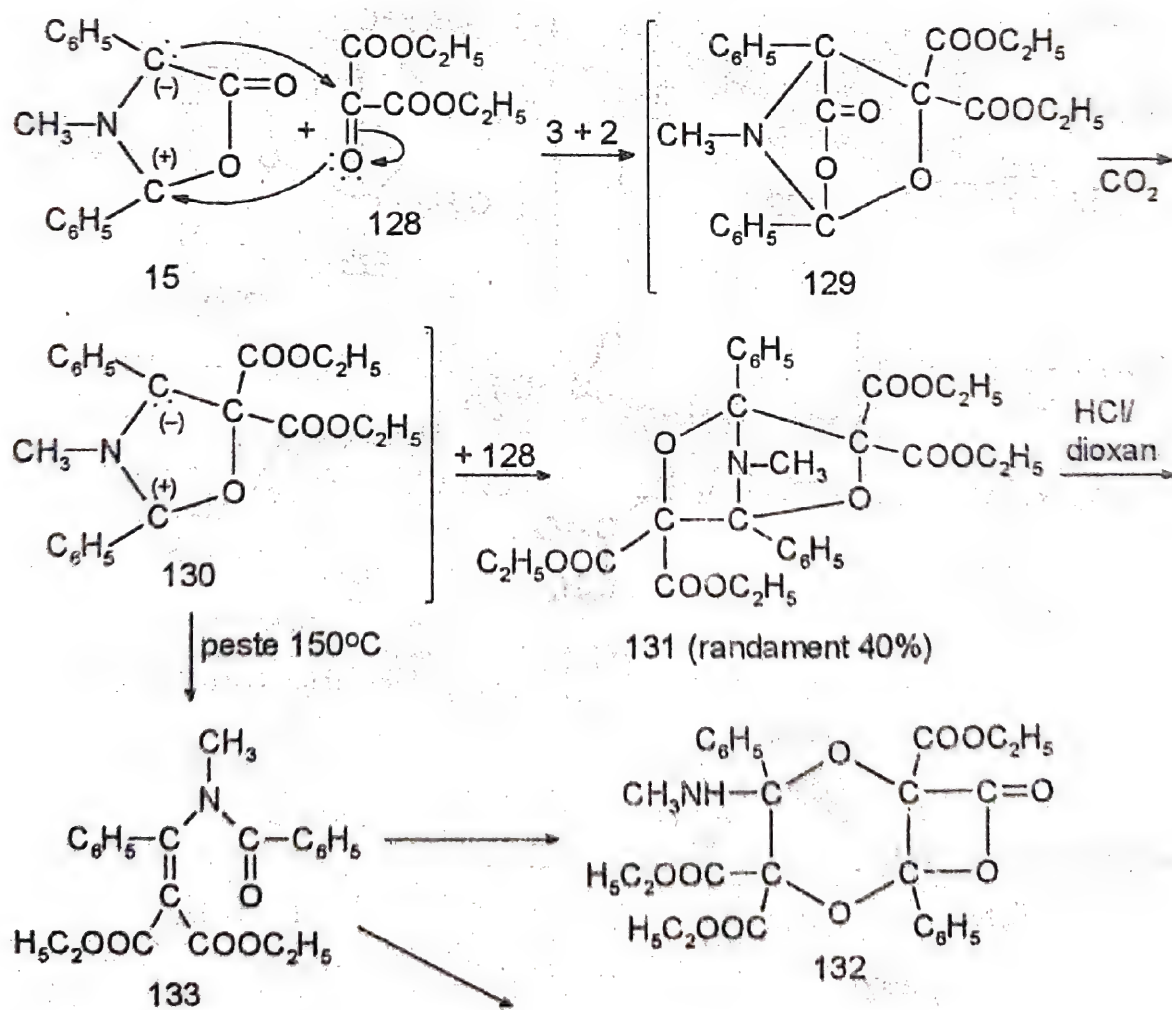


Un colaborator al profesorului R.Huisgen, E.Funke a studiat reacția dintre münchnona (15) și compuşii carbonilici în calitate de filodiene cu dublă legătură heteroatomică.

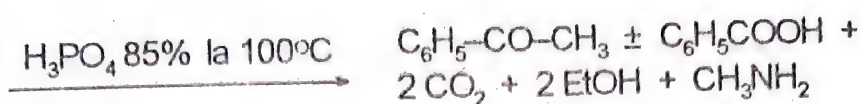
Dintr-o soluție a münchnonei (15) în aldehydă benzoică (12) se degajă  $\text{CO}_2$  atunci când soluția se încălzește foarte puțin la temperatura de  $30^\circ\text{C}$ ; noua azometinilură (124) formată în procesul de ciclare reversie 1,3-dipolară din cicloadductul (123) suferă o deciclizare conducând la N-benzoil-N-metilaminostilbenul (125) produs stabil, care se formează cel mai probabil prin dispariția sarcinilor din intermediul (124); dovada chimică a structurii lui (125) s-a realizat prin tratare cu 2,4-dinitrofenilhidrazină (126) în soluție etanolică sub acțiunea catalitică a acidului sulfuric. S-a obținut în reacția de mai sus, cu randament de 81%, 2,4-dinitrofenilhidrazona deoxibenzoinei (127), acid benzoic și metilamină:



Dacă reacția de mai sus poate pune la îndoială formarea azometinilurii (124), un mod elegant de a demonstra formarea acestui tip de iluri ciclice îl constituie reacția münchnonei (15) cu un exces de ester dietilic al acidului mezo-xalic (128): lucrînd în soluție eterică la temperatura de 10-15°C, E.Funke și colaboratorii din școala lui R.Huisgen<sup>125,126</sup>, au reușit să evidențieze capacitatea dipolară de tip 1,3 a intermediarului (130) rezultat în urma eliminării CO<sub>2</sub> din cicloadductul primar (129), atunci cînd s-a lucrat în exces de (128) așa cum specificam mai sus; deoarece esterul acidului mezo-xalic este un dipolarofil extrem de reactiv, acesta reacționează cu azometinilura (130) conducînd la un cicloadduct (131) care posedă o axă de simetrie; hidroliza blîndă cu HCl în mediu de dioxan conduce cu randament de 54% la un derivat de 1,4-dioxan condensat cu un ciclu β-lactonic (132) probabil prin scindarea ciclului care conține azot:

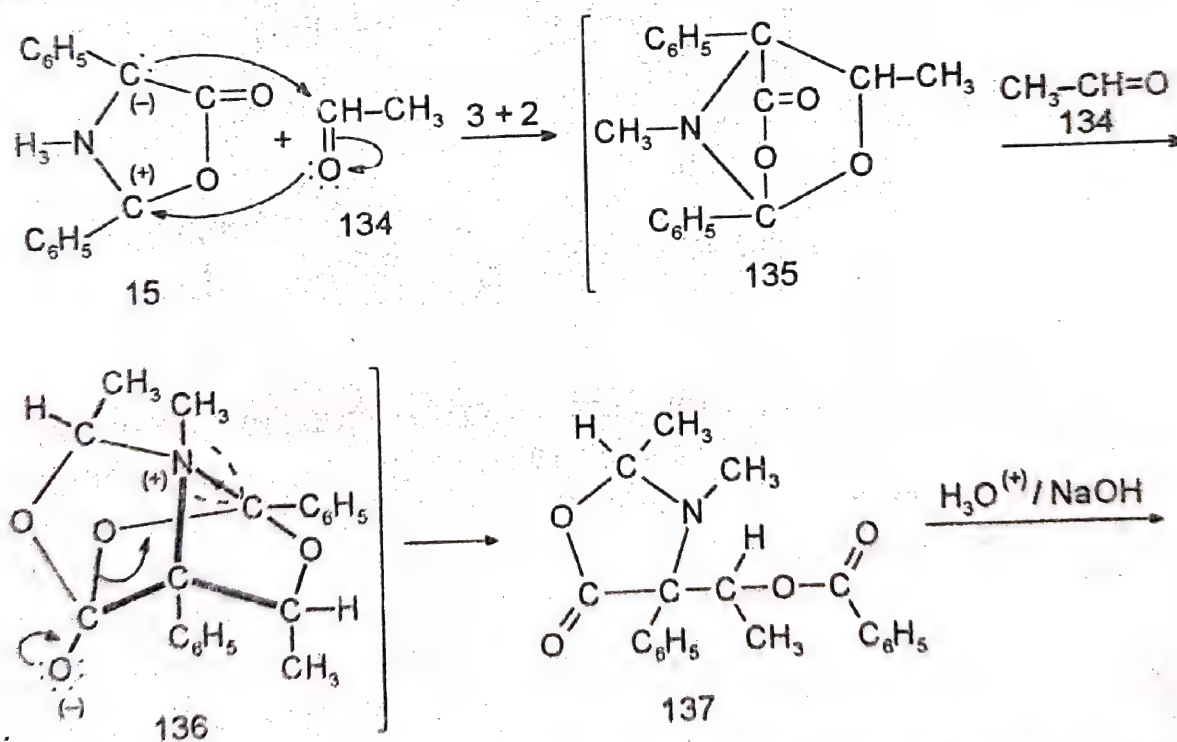




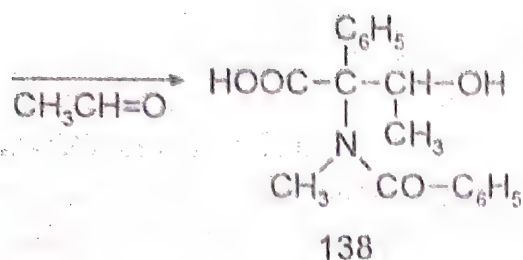


Dacă nu se lucrează în exces dublu molar de (128) azometililura (130) suferă aceeași deciclizare ca și în cazul anterior când s-a lucrat cu benzaldehidă obținându-se la temperatura de peste  $150^\circ\text{C}$  N-benzoilata enamină (133) care la tratare cu acid fosforic de concentrație 85% se descompune în acetofenonă, acid benzoic, metilamină, etanol și dioxid de carbon.

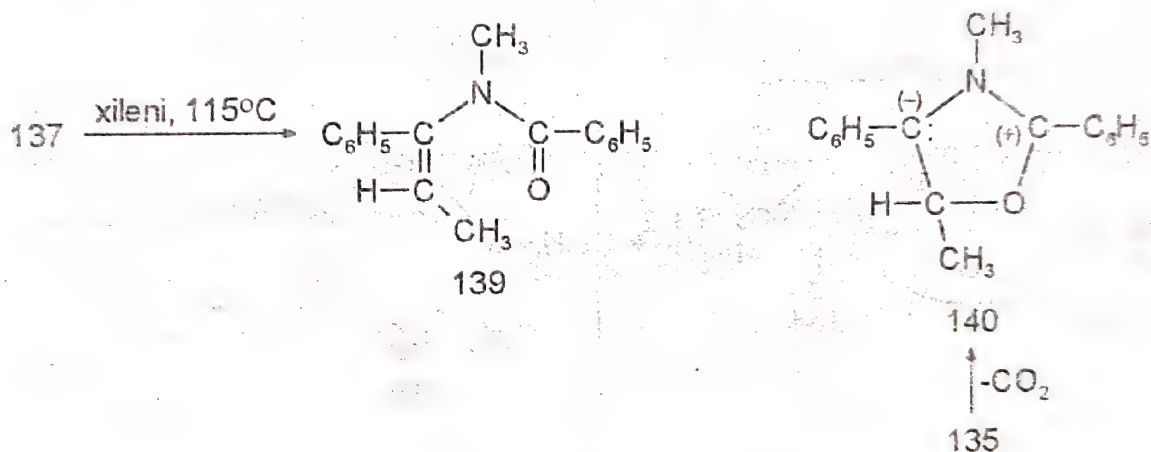
Reacții similare s-au realizat și în cazul în care dipolarofilul a fost aldehida acetică (134) care, în exces concurează ciclizarea decarboxilantă conducând, în soluție eterică la  $0-20^\circ\text{C}$ , la un produs de structură oxazolidonică (137) prin intermediul unui compus polieciclic (136) format prin adăugarea unei noi molecule de acetaldehidă la intermediarul primar (135):



Produsul (137) obținut cu randament de 73% suferă prin hidroliză pierderea unei molecule de acetaldehidă și formarea cu randament de 95% a unui compus care include migrarea benzoilului de la atomul de oxigen al esterului din (137) la azotul ciclului oxazolidonic din același produs; se formează compusul aciclic (138)



O soluție xilenică a lui (137) la temperatura de 115°C eliberează CO<sub>2</sub> și acetaldehidă (izolată sub formă de 2,4-dinitrofenilhidrazonă cu randament de 90%) precum și enamina N-benzoilată (139) care poate fi raționalizată ca formîndu-se din (135) cicloadductul primar în urma procesului de cicloreversie și stabilizare a azometinilurii (140) ca și în cazul anterior:

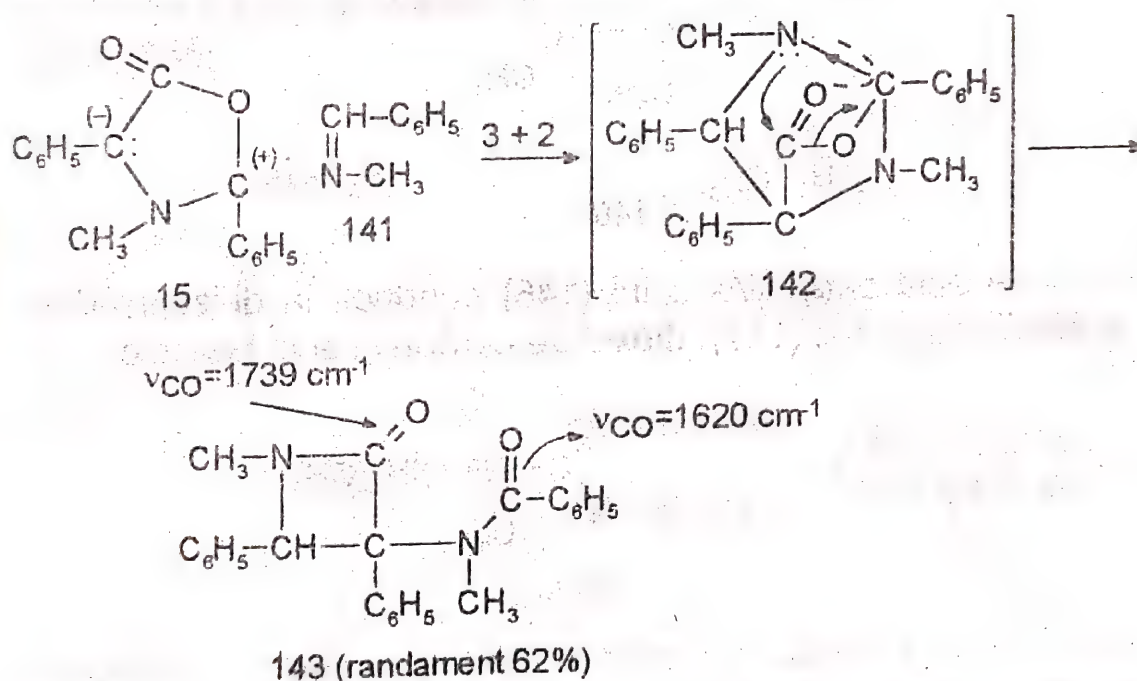


Autorii precizează că acest curs al reacției studiate este precizat doar pentru a se raționaliza transformările observate ale münchnonei (15) cu dipolarofilii amintiți, unii dintre acești intermediari nefiind izolați. Reacțiile de cicloadiție 1,3-dipolare studiate, sînt, din punct de vedere cinetic, reacții de ordinul al doilea, măsurătorile fiind realizate prin determinarea volumului de CO<sub>2</sub> care se degajă din intermediarul primar format în care aromaticitatea compusului mezoionic s-a distrus: determinările practice ale constantelor de viteză, în soluție de benzonitril, relevă acțiunea favorizantă a grupărilor metoxycarbonilice atît în cazul dipolarofililor cu triplă legătură cît și a celor cu legătură dublă homo sau heteroatomică. De exemplu, esterul metilic al acidului propiolic reacționează de 7.000 ori mai repede decît 1-octina, iar acrilatul de metil reacționează de 300 ori mai repede decît stirenul cu

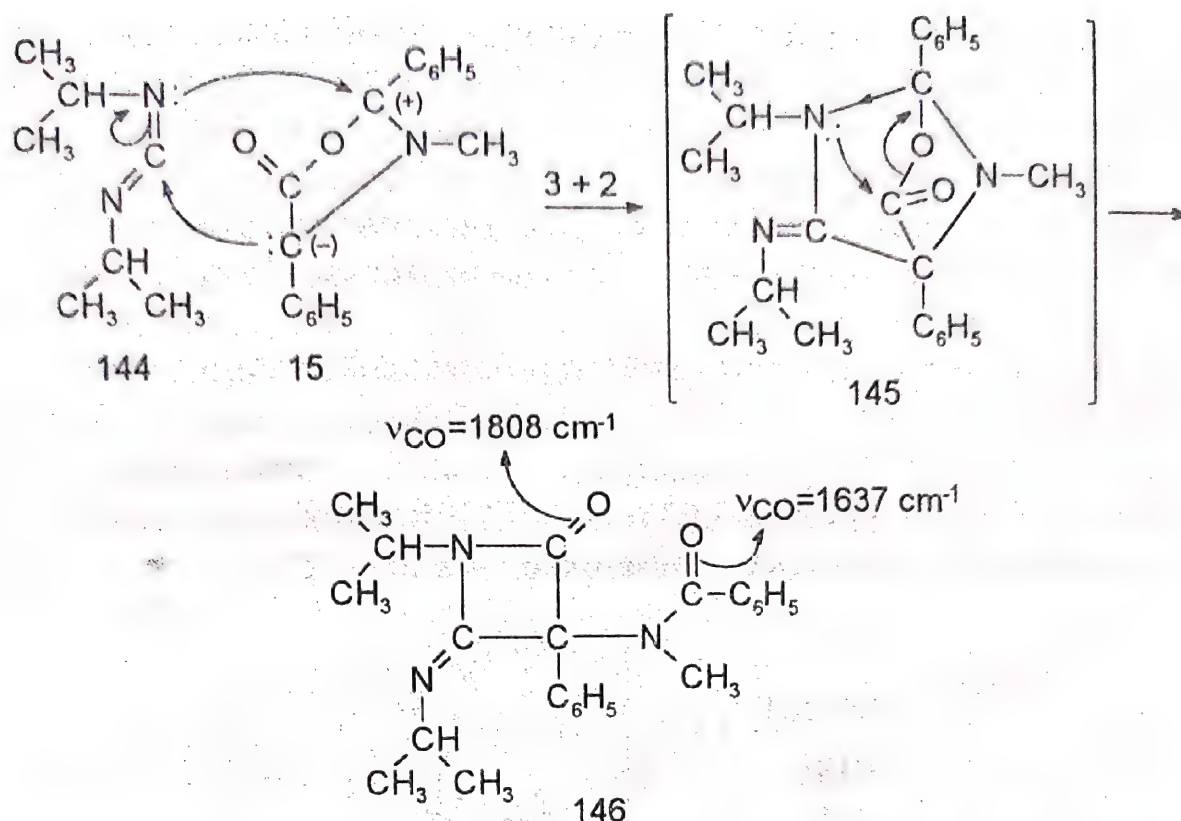


münchnona (15). Reacția este influențată și de efectul steric manifestat la centrele de reacție: esterul metilic al acidului metacrilic reacționează de circa 10 ori mai lent față de acrilatul corespunzător.

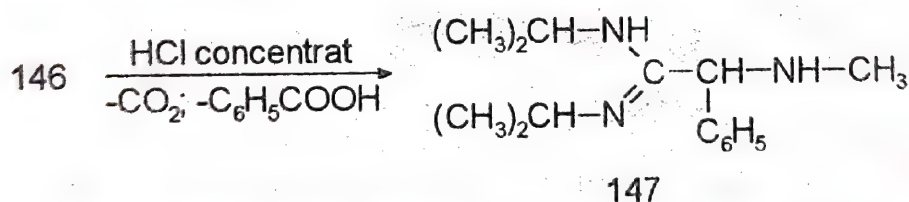
Spectrul extrem de larg al reactivității münchnonelor include interacțiunea aceleași münchnone (15), pe care am folosit-o ca model în majoritatea reacțiilor de cicloadiție prezentate în acest capitol, cu bazele Schiff sau azometinele în calitate de dipolarofili cu dublă legătură heteroatomică: fără pierderea dioxidului de carbon, münchnona (15) conduce la cicloadductul (142) când reacționează cu benziidenmetilamina (141) la temperatura de 80°C transformându-se în 3-N-benzoil-N-metilaminoazetidina (143), transformare care poate fi raționalizată ca o N-acilare intramoleculară în (142):



Având în vedere că în structura penicilinelor este prezent ciclul  $\beta$ -lactamic, se poate intui valoarea de model în sinteza compușilor de mare importanță farmacologică a acestei reacții, care a fost extinsă și în cazul unor compuși cu duble legături cumulate cum este cazul carbodîimidei N,N-disubstituite; într-adevăr, münchnona (15) se transformă printr-o reacție similară în 3-N-benzoil-N-metilaminoazetidina (146) la tratarea cu N,N-diizopropilcarbodiimida (144) prin intermediul cicloadductului primar (145) care suferă același tip de acilare la azot ca mai sus:



Hidroliza acid catalizată a lui (146) conduce la di-izopropilamindina N-metilfenilglicinei (147), dioxid de carbon și acid benzoic:



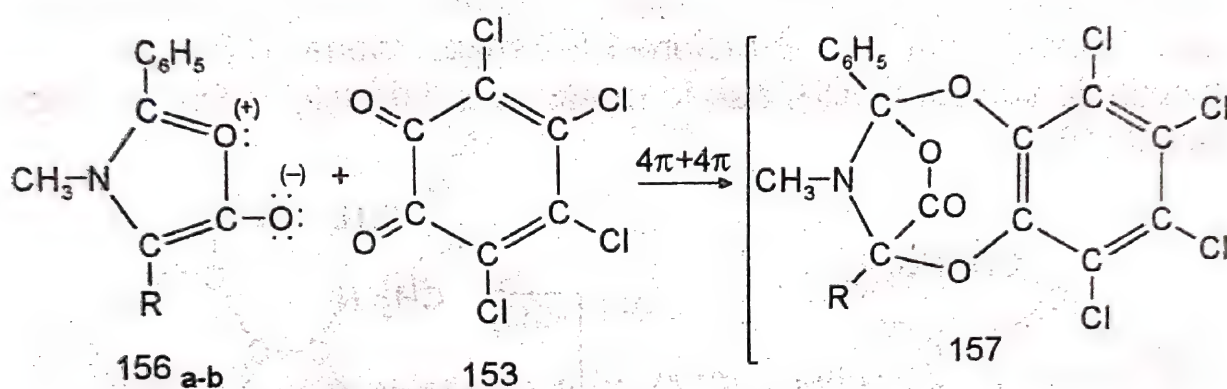
R.Huisgen și școala sa propun pentru aceste transformări o deciclizare prealabilă a münchnonei (15) conducând la cetena aciclică (45) așa cum arătam la începutul acestui capitol (pag.67-69). Și în aceste cazuri este de menționat pierderea caracterului aromatic al sistemului mezoionic, probabil, cred autorii de la München, datorită dispariției sarcinilor din sistemul inițial.

Remarcăm în această categorie de reacții utilizarea altor heterocumulene cum ar fi izocianații sau izotiocianații<sup>127-130</sup> care permit prin intermediul cicloaducțiilor inițiali să se transforme în alte categorii de compuși mezoionici așa cum se poate constata din reacția de mai jos:

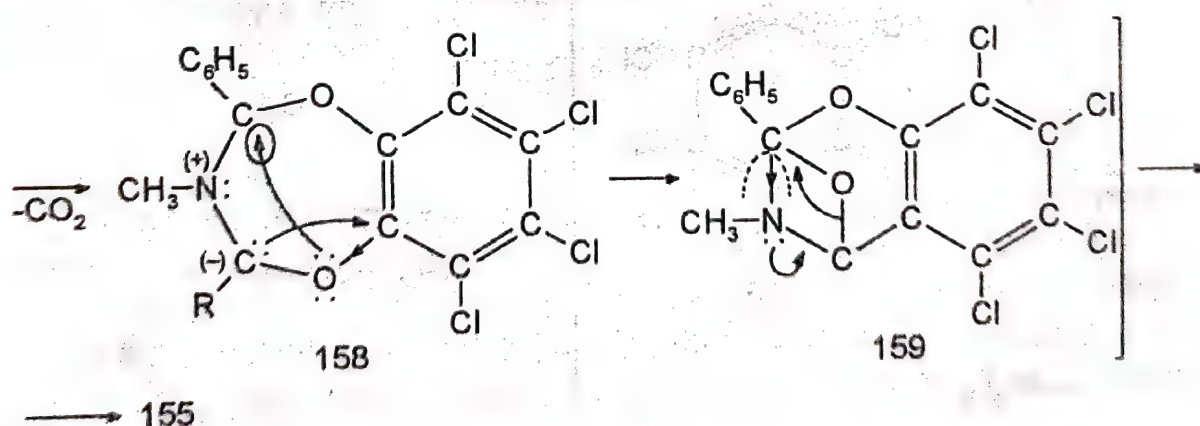




Dualitatea unor reacții care au loc a fost constatată: în acetonitril (15' la temperatura camerei) s-a obținut doar produsul (154) în timp ce în benzen (10' la temperatura camerei) s-a obținut un amestec de (154) în proporție de 49% și (155) 48%. Dacă formarea lui (154) este o cicloadiție 2 + 2 între cetena (152) și (153) obținerea lui (155) se poate explica după schema de mai jos; schema este raționalizată în sensul utilizării în cicloadiție a celor 8 electroni ale celor 4 duble legături din structura electronică a lui (151) și ale orto-chinonei (153), deci reacție de tip  $4\pi + 4\pi$ :



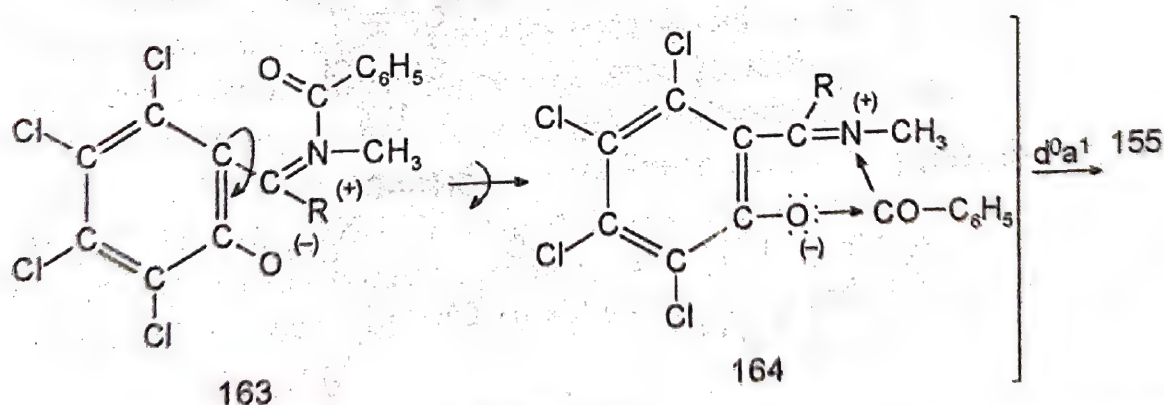
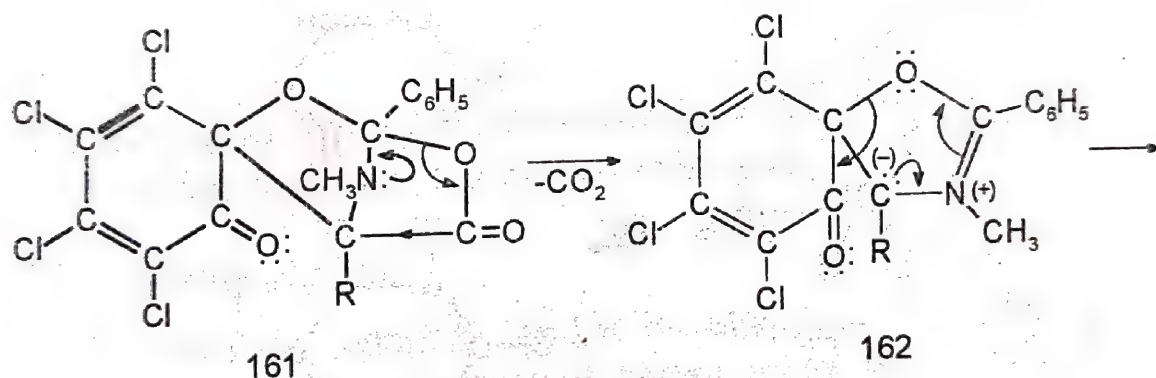
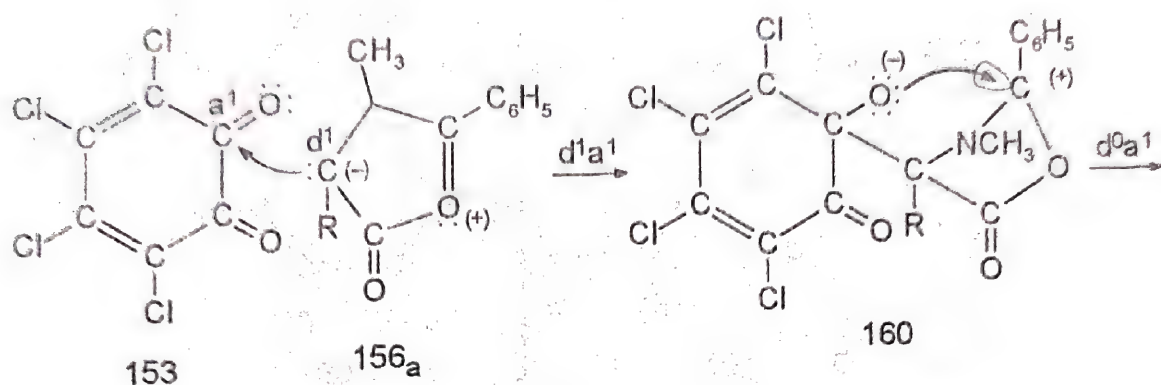
a:  $R = CONHC_6H_5$  (151)  
b:  $R = CONHCOC_6H_5$



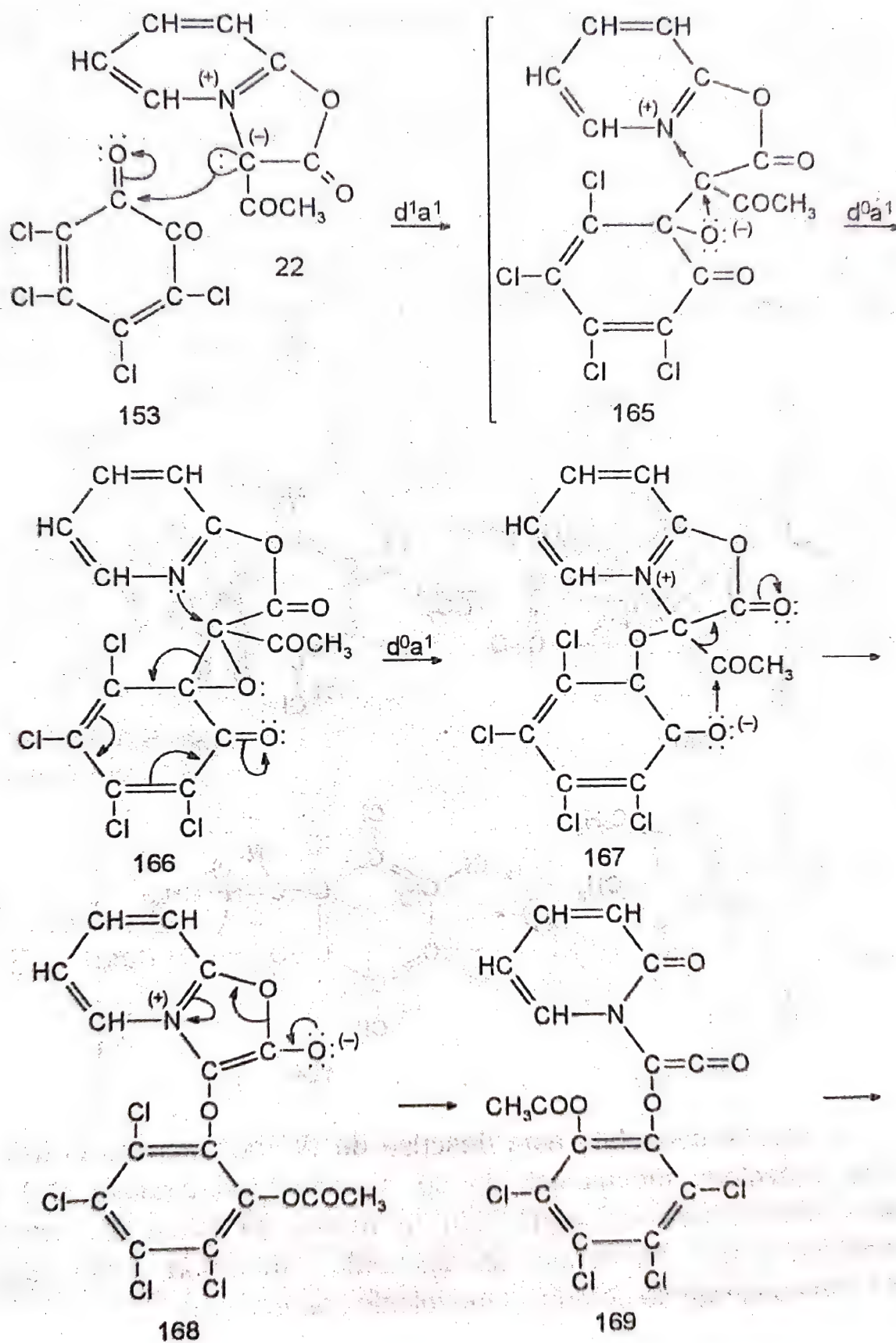
O alternativă pentru explicarea formării lui (155) este redată de autorii citați<sup>131</sup> în sensul acțiunii donoare a carbanionului din poziția 4 a münchnonei (156<sub>a</sub>) dintr-unul din simbolurile reactivității chimice



asupra carbonului acceptor al uneia dintre grupările carbonilice din orto-chinona (153):

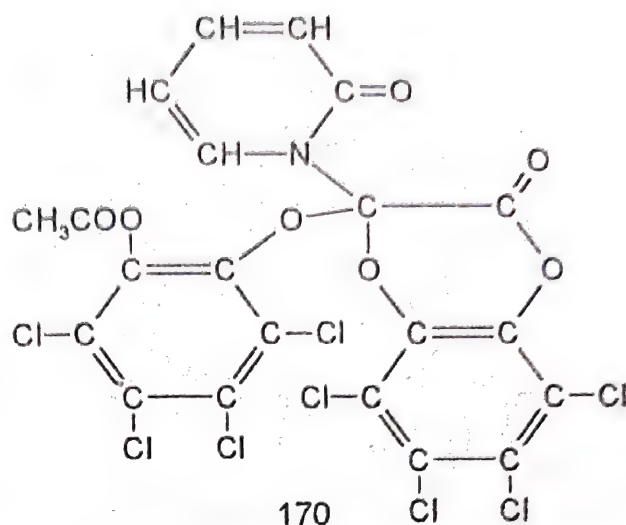


O reacție deosebită este descrisă de W.Friederichson și alții<sup>132</sup> între oxazolona mezoionică de tip oxazolo/3,2-a/-piridiniu (22) și tetrachloro-1,2-benzochinona (153) în mediu de toluen la 100°C: încălzind 3 ore s-a obținut un cicloadduct în raport dublu molar orto-chinonă față de compusul mezoionic luat în lucru:





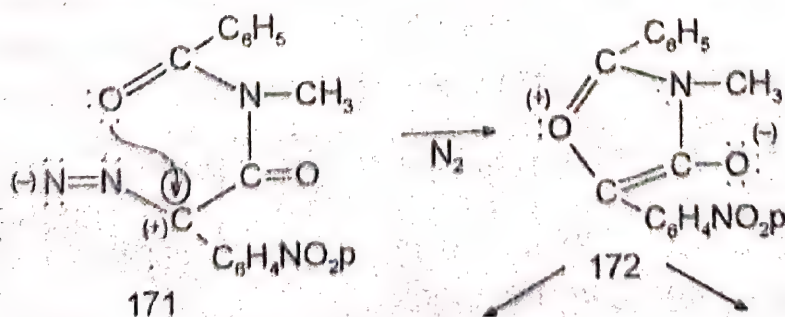
+ 153 sinteză dien (4+2)



## II.4. Compuși înrudiți cu münchnonele: izomünchnone, tioizomünchnone

### II.4.1. Izomünchnone

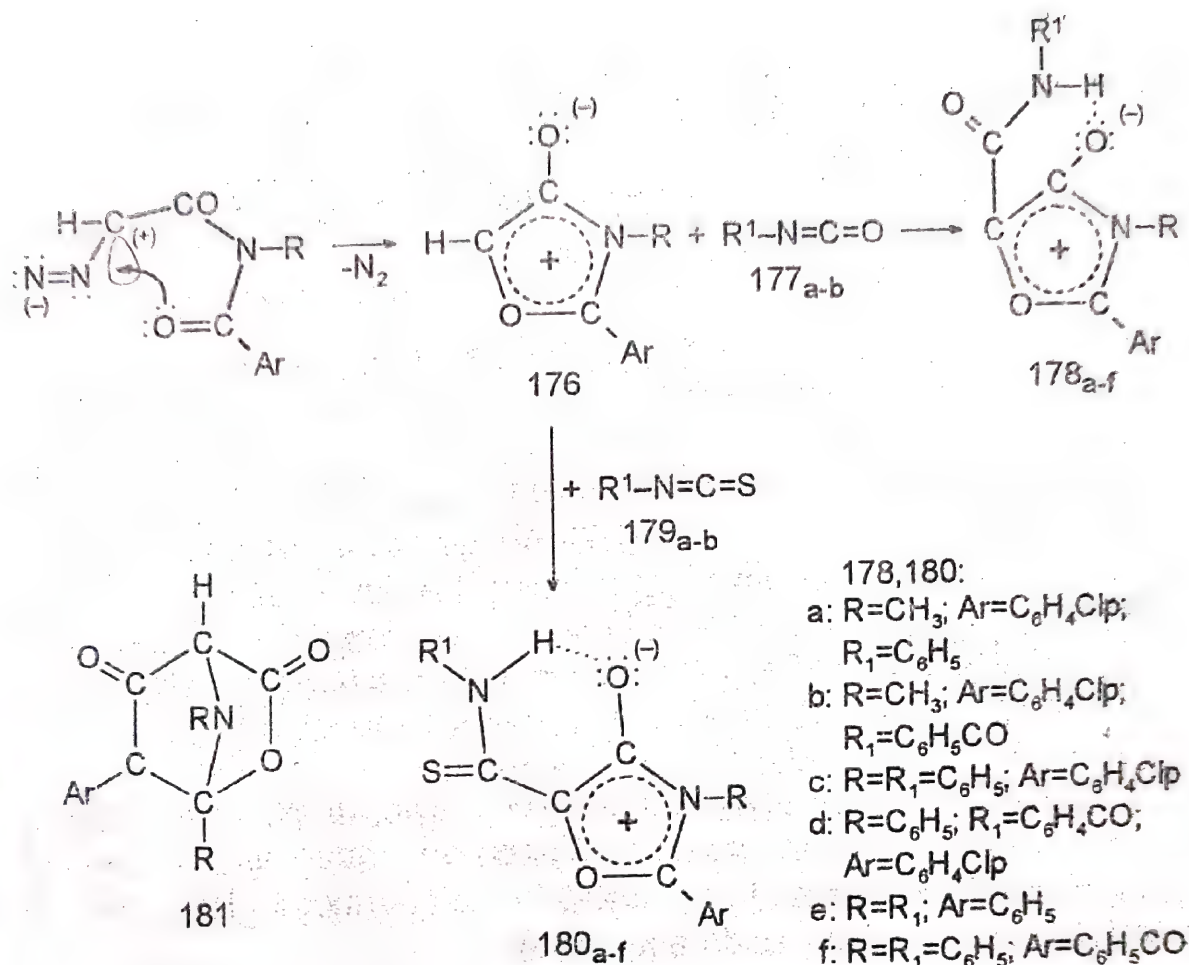
Colectivul de japonezi condus de Masashi Hamaguchi de la Universitatea Osaka a prezentat pentru prima dată în 1974<sup>133-137</sup> sinteza unei clase de compuși mezoionici de tipul (172) care sînt 1,3-oxazol-4-one-mezoionice sau *anhidro hidroxizi de 4-hidroxi-1,3-oxazoliu* izomeri de poziție a grupării carbonil cu 1,3-oxazol-5-onele mezoionice (münchnone) de aceea literatura de specialitate a acceptat noțiunea de **IZOMÜNCHNONE**; prepararea s-a realizat prin descompunerea unui diazocompus alifatic (171) folosind în calitate de catalizator un complex de acetilacetonat de cupru<sup>2+</sup> în benzen la refluxarea acestuia:



\*C1=C(C(=O)OCC1)C(=O)OCC1

136

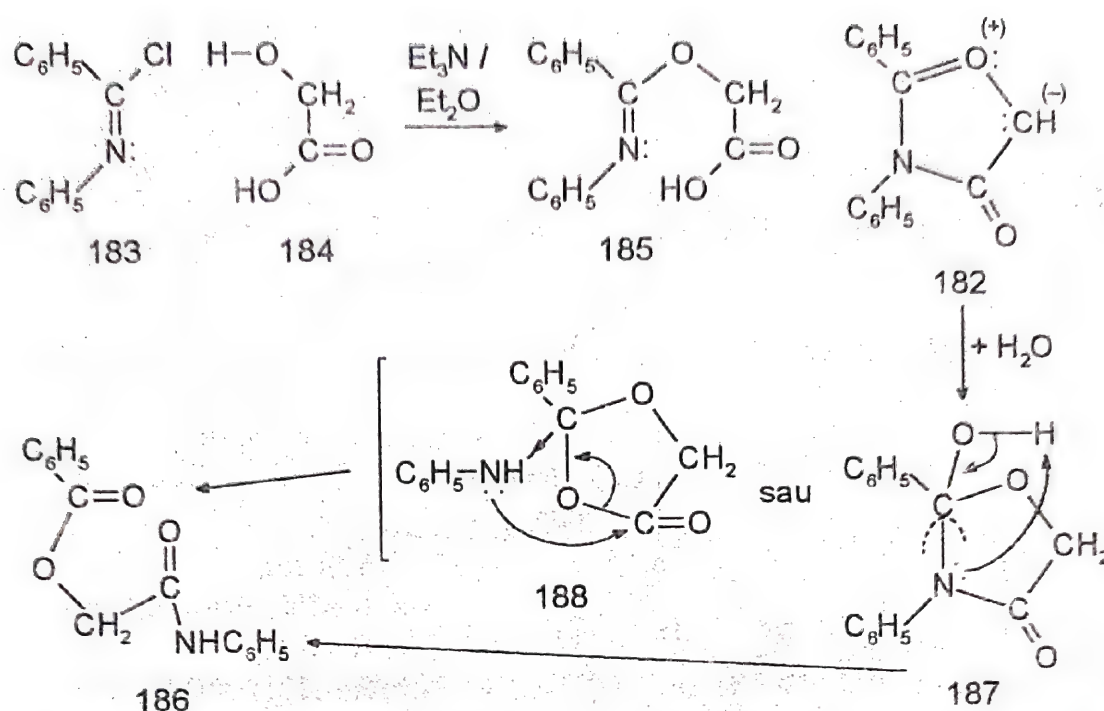




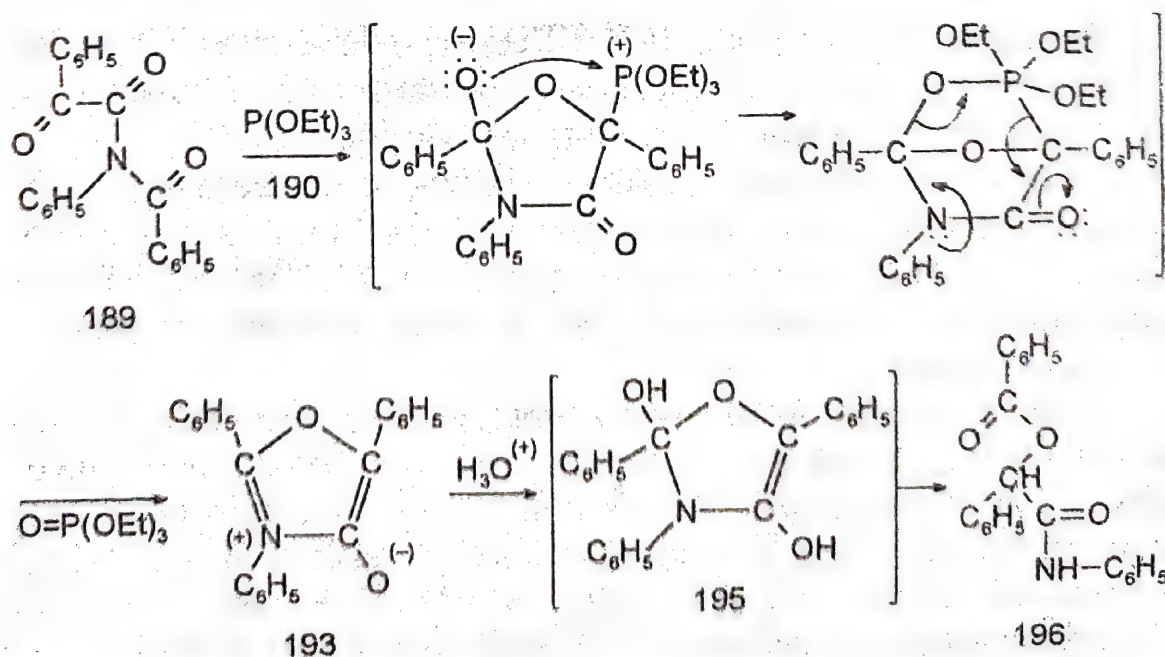
Structura (181) propusă de K.T.Potts și colaboratorii<sup>139-141</sup> a fost infirmată de cercetătorii japonezi pe baza datelor fizice (spectre IR, RMN) precum și prin reacțiile cu metanolul respectiv apa.

Într-o lucrare exhaustivă, Albert Padwa și colaboratorii<sup>143</sup> prezintă pe baza cercetărilor lor recente<sup>142</sup> progresele realizate în domeniul IZOMÜNCHNONELOR precum și al TIOIZOMÜNCHNONELOR care reprezintă intermediari valoroși pentru sintetizarea moleculelor de interes biologic.

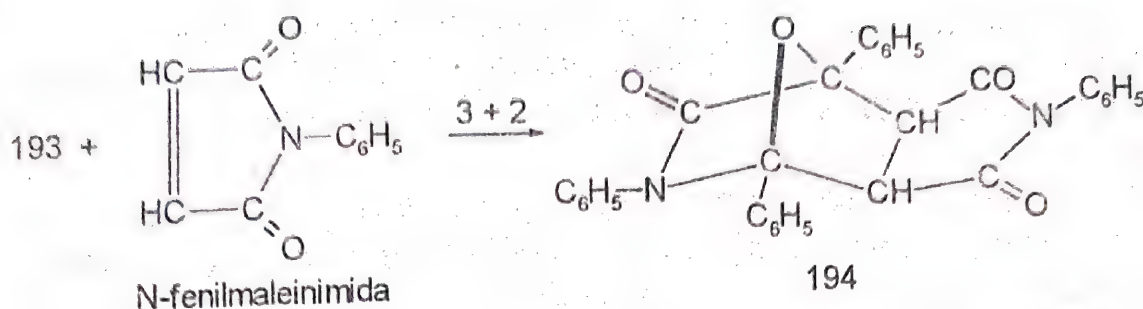
Prima încercare de obținere a unui compus mezoionic în care unul dintre simbolurile reactivității chimice (o structură limită, canonică, fictivă, de rezonanță, etc.) să fie o carbonililură de tipul (182) aparține tot unui colectiv japonez care, în 1969<sup>144</sup> a propus ca schemă de reacție care conduce la C-benzoiloxiacetanilida<sup>186</sup> din N-fenilbenzimidolul clorura (183) tratată cu acid glicolic (184):



Tratarea acilmidei (189) cu esterul trietilic al acidului fosforos (190) conduce la izomünchnona (193) compus mezoionic care a fost caracterizat fizico-chimic transformat în cicloadductul (194) precum și în (196) prin hidroliza acidă a lui (193):

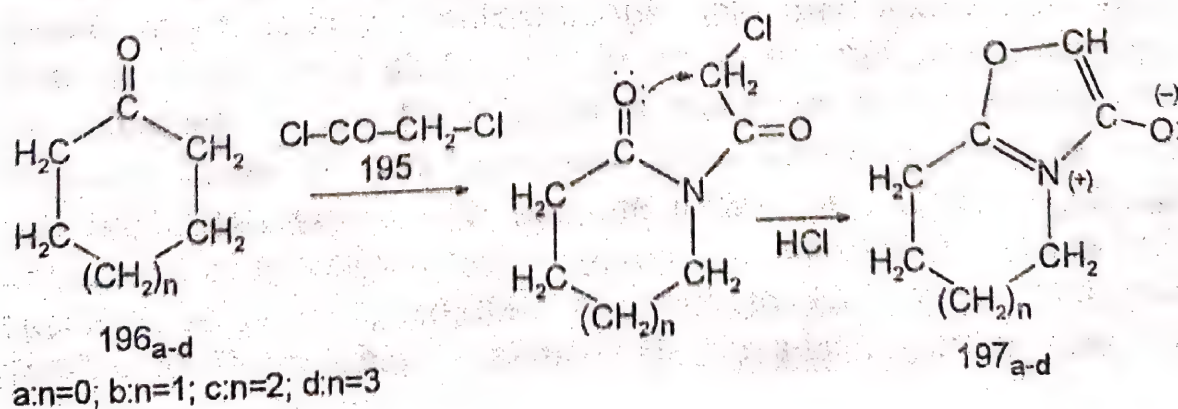




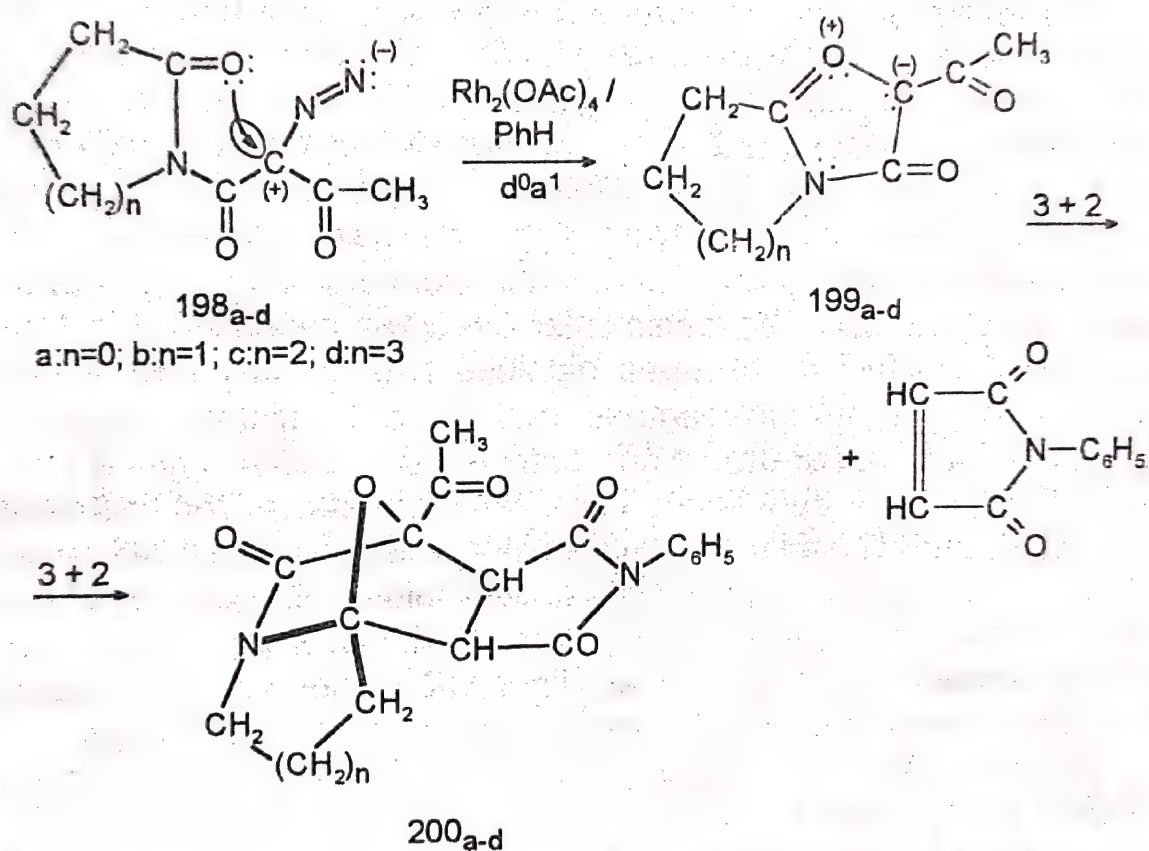


M.E.Maier și alții<sup>148,149</sup> apoi A.Padwa și colaboratorii<sup>150-153,142</sup> au utilizat reacția de generare a izomünchnonelor prin descompunerea diazoimidelor sub acțiunea catalitică a sărurilor de rodiu ( $Rh^{2+}$ ) și de surprindere a acestora sub forma cicloadducțiilor cu dipolarofili diferiți. Cu toate că acest tip de cicloadiție a fost descris în literatură înaintea lucrărilor lui A.Padwa<sup>143,142,153</sup>, de cele mai multe ori în structura münchnonei sau a izomünchnonei cel puțin un substituent este nucleul aromatic, benzenic chiar (se crede că acesta a fost selectat pentru a facilita formarea dipolului 1,3). În scopul de a lărgi utilitatea acestui tip de compus mezoionic în sinteza organică, A.Padwa<sup>143</sup> a încercat destul de recent să sintetizeze o gamă largă de diazoimide aciclice alifatică care, transformate în izomünchnone să poată suferi cicloadiții intramoleculare la dipolarofili cu dublă sau triplă legătură preexistenți în moleculele inițiale. În acest mod s-a reușit sinteza unei game de poliheterocicliuri, lactame polifuncționalizate, furani polisubstituiți care fac din izomünchnone o sursă bogată pentru prepararea moleculelor organice de mare interes biologic.

Se remarcă un nou de preparare a unei serii de izomünchnone biciclice prin cloroacetilarea cu clorura acidului cloroacetic (195) a lactamelor (196) în studiile realizate asupra polimerizării compușilor mezoionici de către L.J.Mathias și colaboratorii<sup>154-156</sup>:



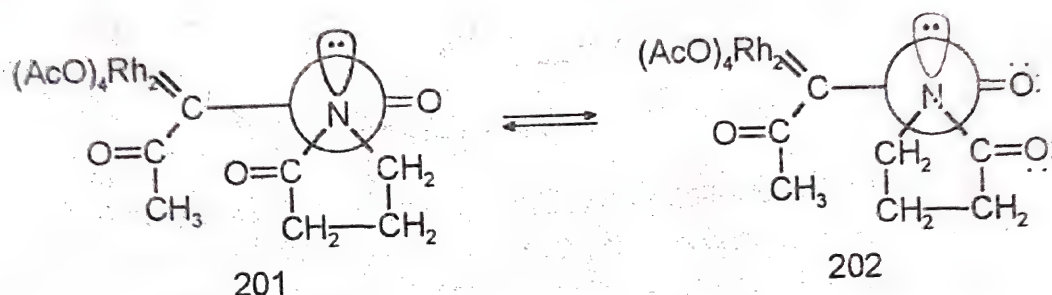
Așa cum arătam mai sus, grupul de lucru al lui A. Padwa a fost interesat de generarea izomünchnonelor și de utilizarea lor pentru reacțiile de sinteză ale unor alcaloizi<sup>151</sup>. În acest scop a realizat sinteza unor izomünchnone ciclice (199<sub>a-d</sub>) prin tratarea diazoimidelor (198<sub>a-d</sub>) cu  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (în benzen la fierberea acestuia) care dau cicloadducții corespunzătoare cu randamente bune (200<sub>a-d</sub>) la tratarea cu N-fenilmaleinimida:



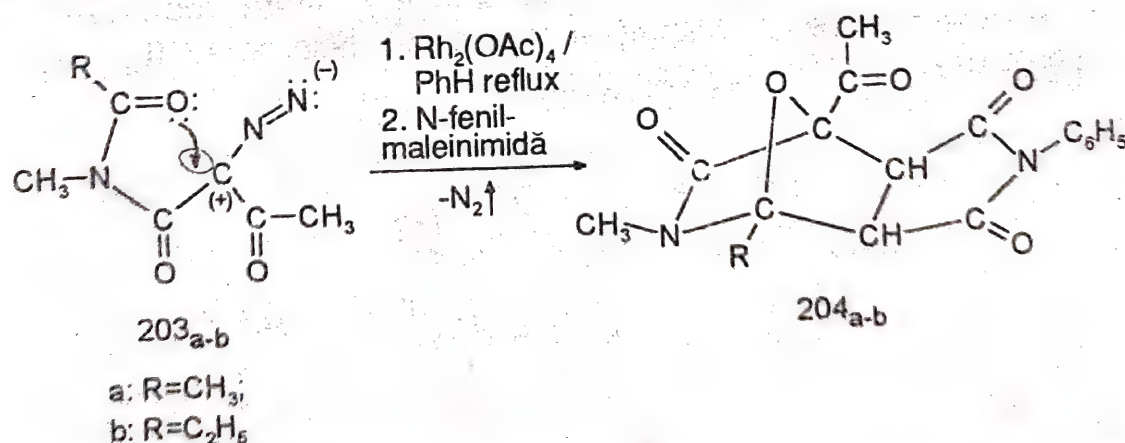
Cicloadductul (200b) 4-acetil-4,9<sub>a</sub>-epoxi-2,3,3<sub>a</sub>,4,5,9<sub>b</sub>-hexahidro-1,3,5-trioxi-2-fenil-1H-pirollo/3,4g/-indolizina s-a obținut prin atență separare cromatografică cu un randament de 90% sub forma unui amestec de izomeri exo/endo în raport 1,2/1; nu s-a semnalat nici urmă de ciclu de β-lactamă în amestecul brut de reacție ceea ce dovedește că nu este afectat procesul de ciclizare-cicloadiție chiar cînd ciclul este heptaatomic (n=3). Acest rezultat este încurajator căci demonstrează că intermediarul carbenei cu rodiiu ce se obține prin eliminarea azotului din diazoimida inițială preferă o ciclizare



intramoleculară prin atacul donor al unei perechi de electroni a grupării carbonilice lactamice asupra carbenei acceptoare de electroni formînd izomünchnona propusă (199) la concurență cu inerția la nivelul unei legături C-H așa cum ar fi de așteptat în cazul carbeneilor. Explicația propusă de A. Padwa constă în preferința formării unui conformer (201) în care este evitată repulsia dintre două grupări amidice (cum ar fi în 201) față de (202):

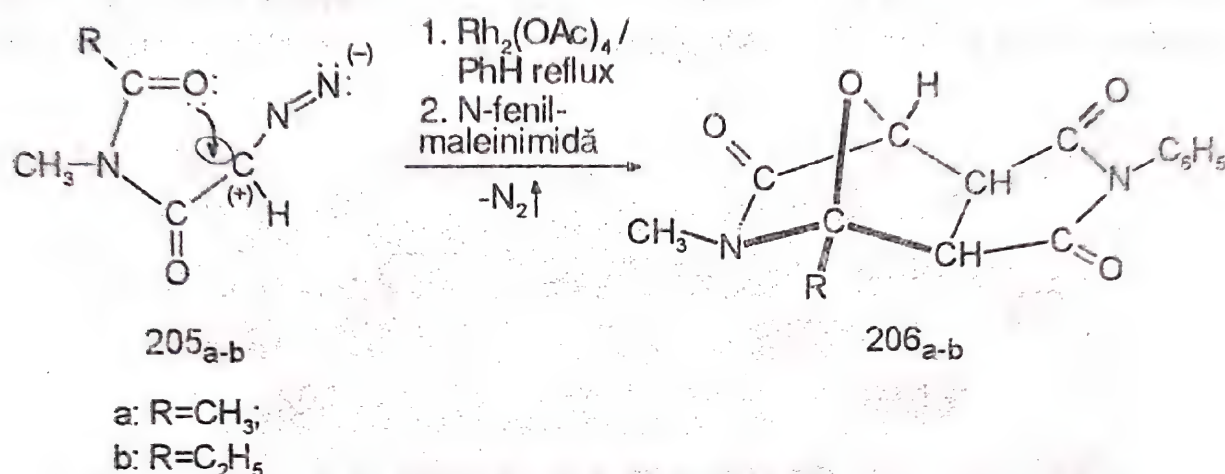


Confirmarea ideii de mai sus s-a realizat prin conducerea reacțiilor tandem de ciclizare-cicloadiție cu imidele aciclice (203<sub>a-b</sub>) care de asemenea reacționează cu N-fenilmaleinimida conducînd cu randamente bune (76% respectiv 65%) la cicloadducții (204<sub>a-b</sub>) fără a se observa obținerea vreunui produs de inserție C-H în substituentul N-metilic:

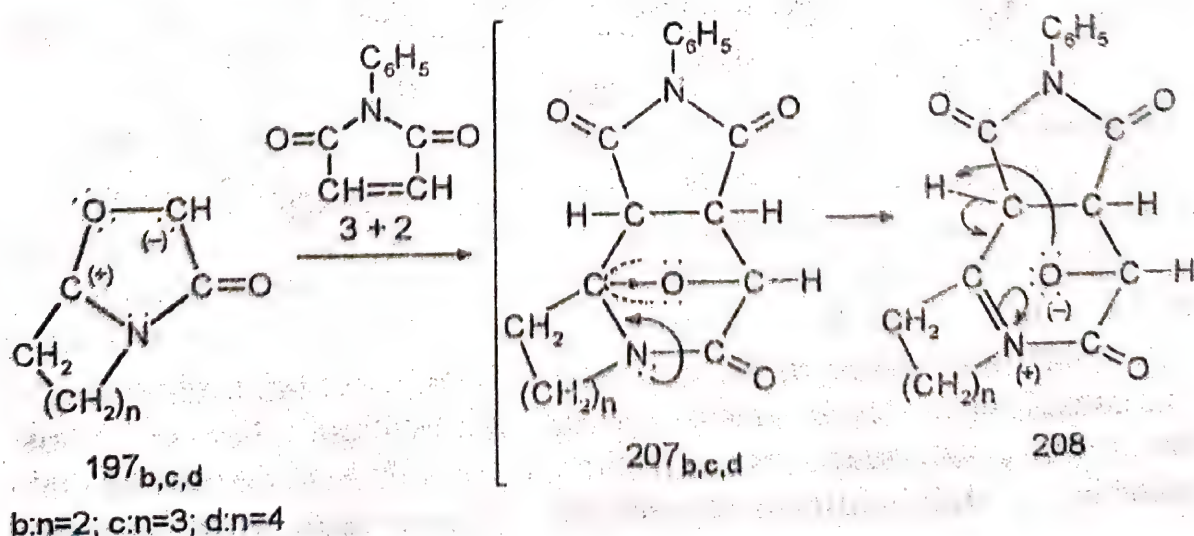


O influență decisivă în diminuarea randamentelor din reacția discutată în acest capitol o are utilizarea diazoimidelor deacetilate de tipul (205<sub>a-b</sub>) în reacția tandem de ciclizare-cicloadiție cu N-fenilmaleinimida obținîndu-se cicloadducții așteptați (206<sub>a-b</sub>); o explicație

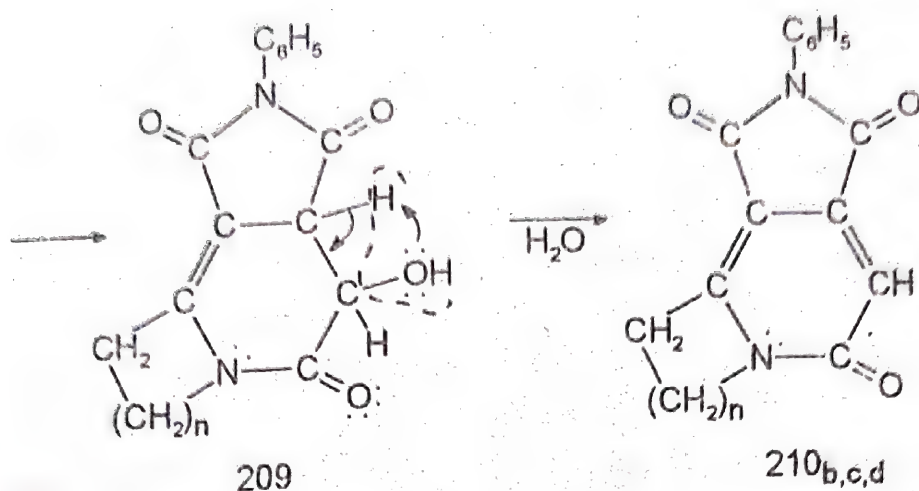
poate fi lipsa unei concurențe în formarea conformerilor de tipul (201 și 202) ca și scăderea caracterului acceptor (electrofil) al intermediarului carbenic stabilizat de rodii atunci când atomul de carbon care posedă azotul are un atom de hidrogen comparativ cu cel care posedă gruparea acetyl:



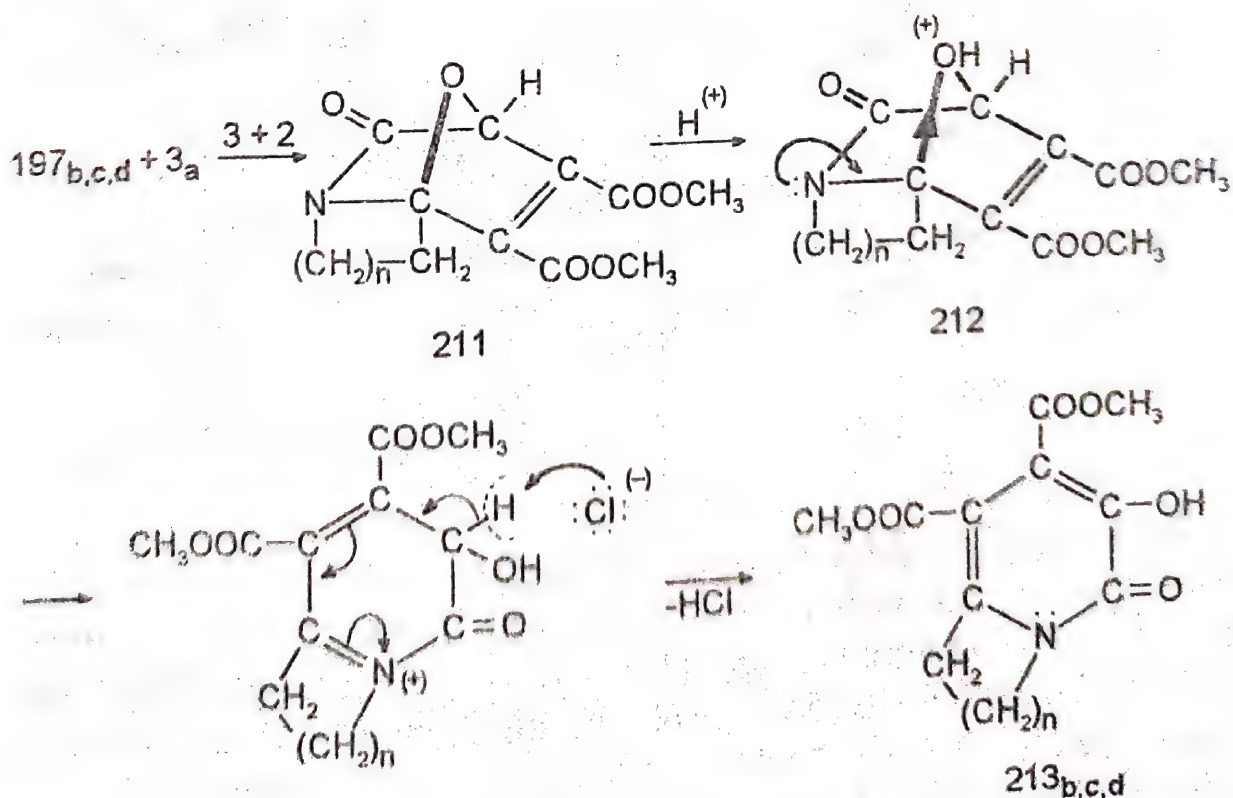
L.J.Mathias și D.R.Moore<sup>156</sup> au reușit să prepare o serie de 2-piridone (210<sub>b,c,d</sub>) printr-o reacție de deshidratare a unui cicloadduct rezultat prin reacția dintre izomünchnonele biciclice (197<sub>b,c,d</sub>) și același puternic dipolarofil cu dublă legătură homoatomică-N-fenilmaleinimida; cicloadductul de tip (207<sub>b,c,d</sub>) suferă deciclizare și apoi o deshidratare conducând la 2-piridone triciclice (210<sub>b,c,d</sub>) prin intermediul speciilor ionice (208 și 209):



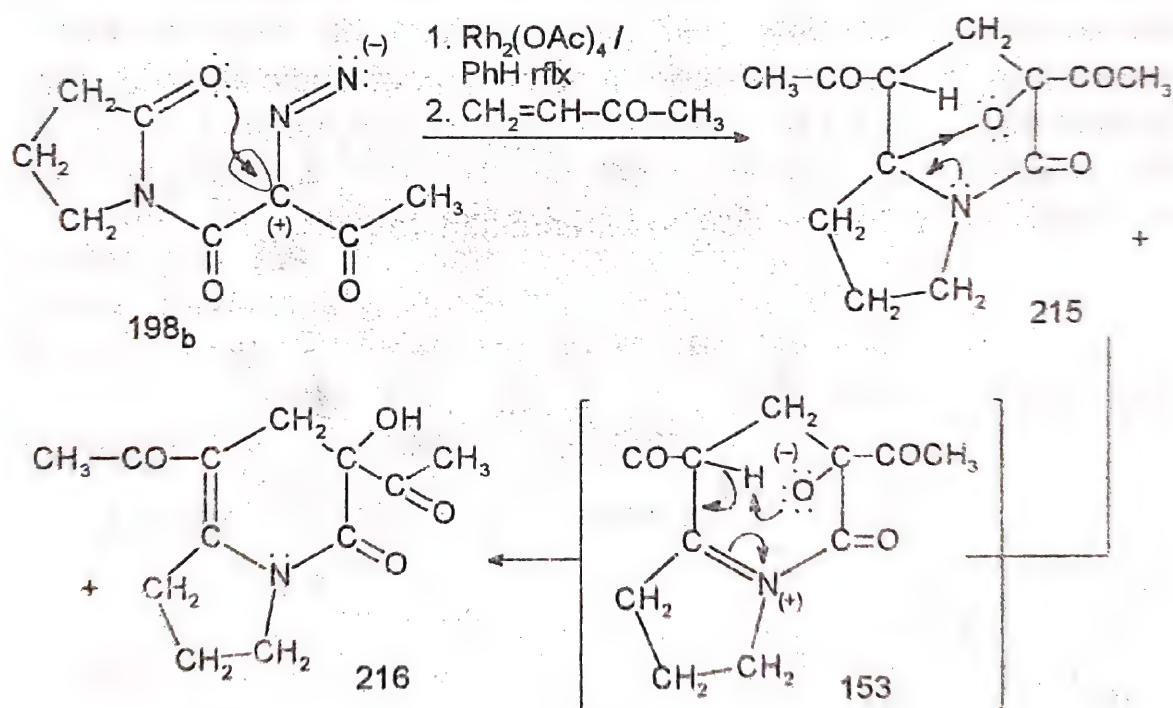




O reacție asemănătoare, care se realizează de asemenea prin intermediul unor ioni de aciliminiu, o realizează aceiași autori cu izomünchnonele biciclice (197<sub>b,c,d</sub>) în calitate de dipoli de tip 1,3 (carbonililuri) și esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic, consacratul dipolarofil cu triplă legătură (3<sub>a</sub>); cicloadductul (211) supus unei reacții de hidroliză acid catalizată (HCl dil.), acesta pierde un proton conducând la 2-piridonele tetrasubstituie (213<sub>b,c,d</sub>):

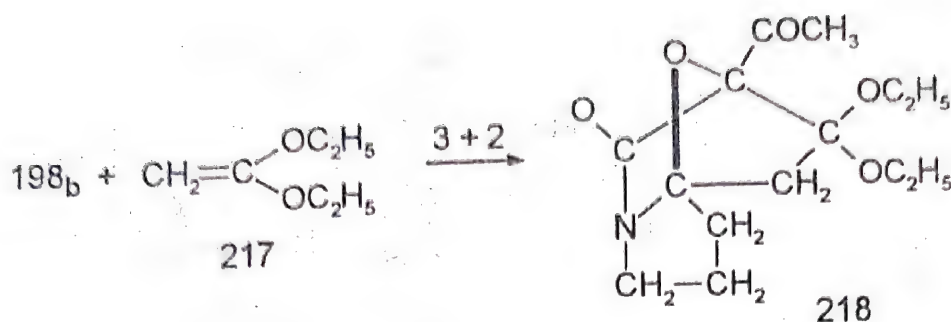


Dipolarofili nesimetrice cu dublă legătură homoatomică cum ar fi metil-vinil cetona (214) suferă cu izomünchnonele generate din diazoderivați C-acetilați de tipul (198<sub>b</sub>) prin descompunerea catalizată de sărurile Rh<sup>2+</sup> reacții de cicloadiție 1,3-dipolară de accentuată regioselectivitate<sup>153</sup>. Astfel A.Padwa izolează din reacția mai sus amintită doi produși (215) cu randament de 27% și (216) cu randament mai mare, de 44%. Regioselectivitatea observată în acest caz corespunde considerațiilor teoriei orbitalilor de frontieră, iar transformarea lactamei policiclice (215) în produsul majoritar (216) s-a realizat prin prelungirea perioadei de încălzire, transformare care poate fi de asemenea raționalizată prin desfacerea punții eterice asistată de perechea de electroni a azotului ca și în cazurile discutate anterior:

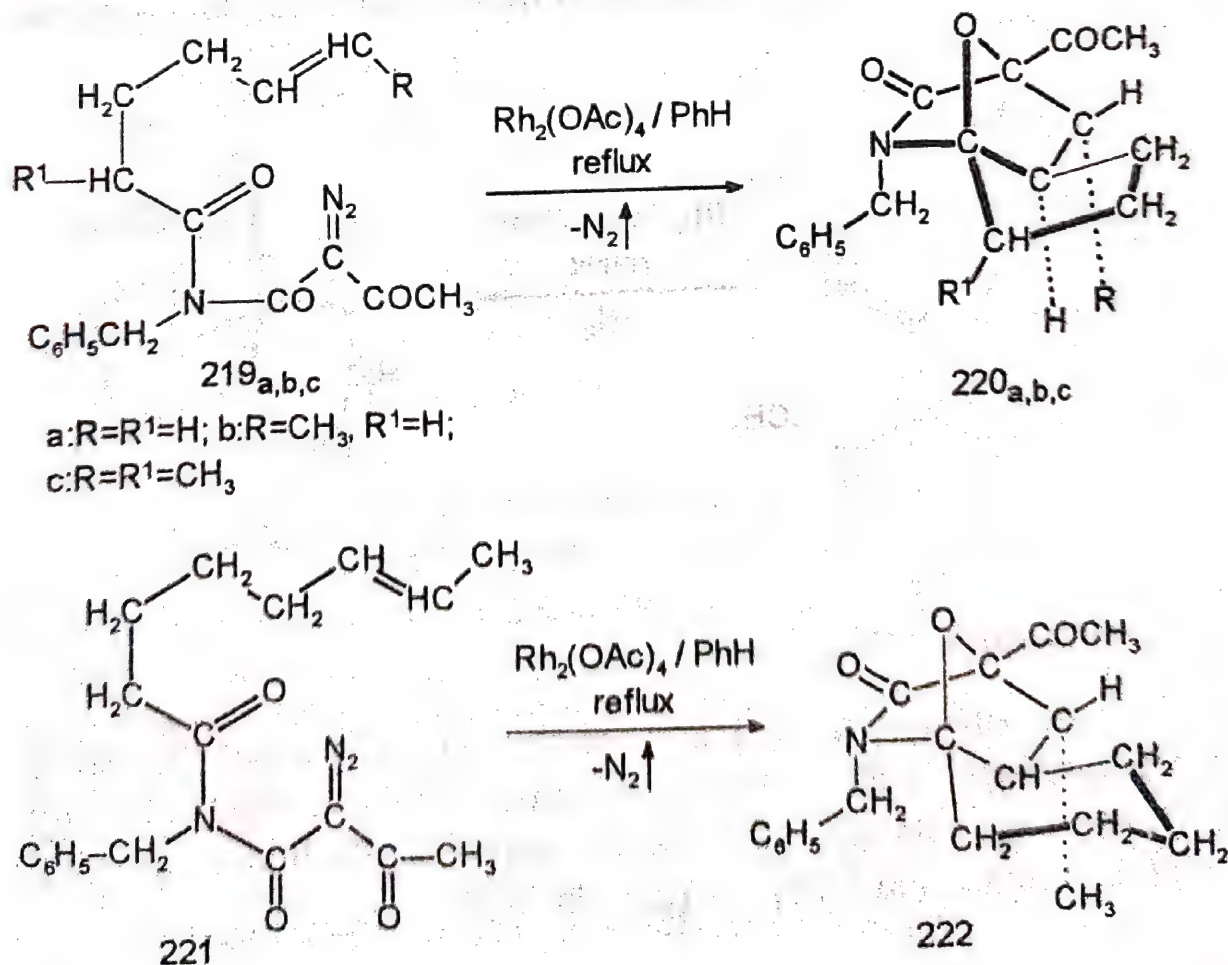


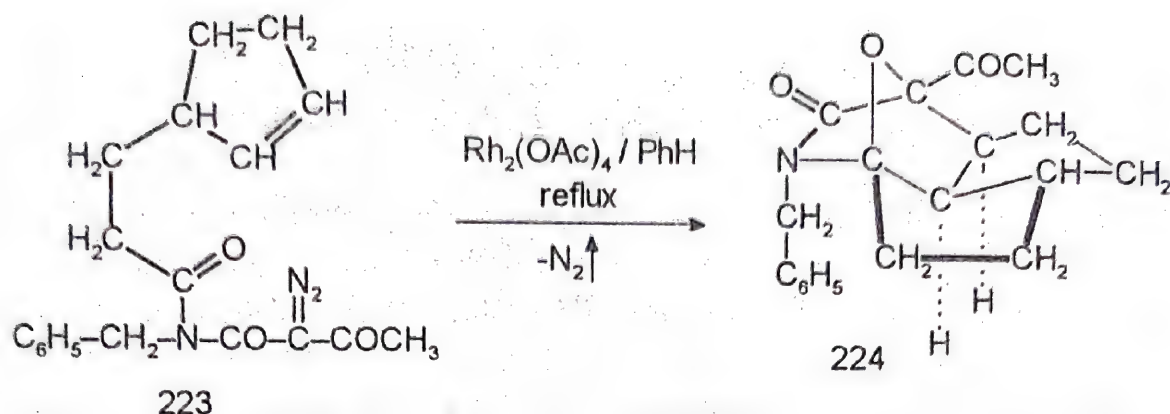
În aceeași recentă lucrare<sup>153</sup> A.Padwa și D.L.Herzog descriu primul exemplu de cicloadiție 1,3-dipolară bimoleculară și intermoleculară dintre izomünchnona (198<sub>b</sub>) și 1,1-dietoxietena (217) un dipolarofil bogat în electroni; s-a obținut cu acest prilej doar un singur regioizomer (218) care rezultă prin interacțiunea orbitalului HOMO al dipolarofilului cu cel LUMO al izomünchnonei:





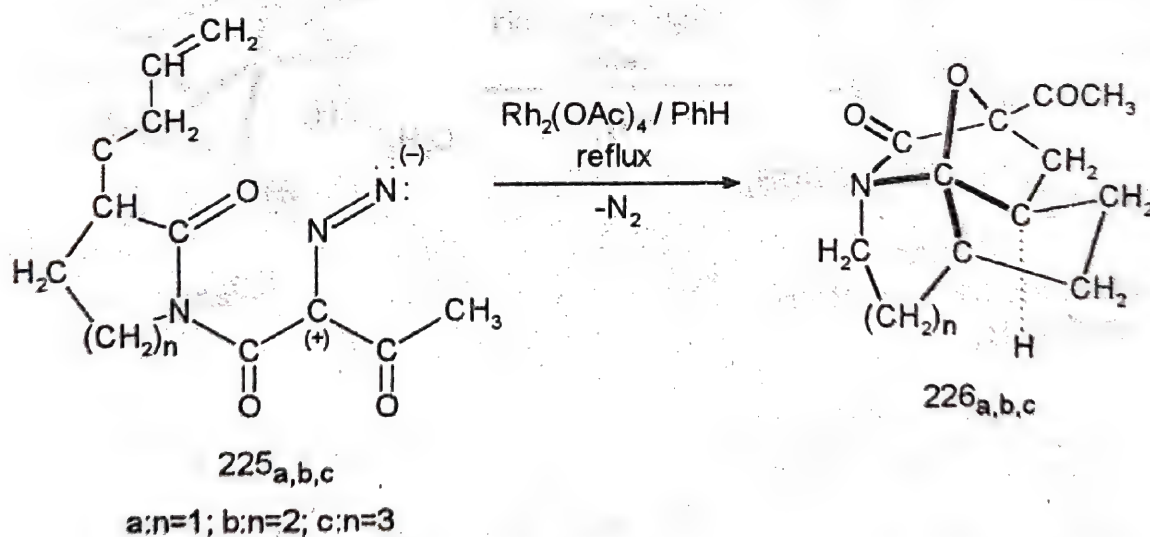
M.E.Maier și K.Everts<sup>148</sup> și apoi grupul lui A.Padwa<sup>152</sup> au arătat un exemplu valoros pentru obținerea într-o singură fază a compușilor policiclici care constă într-o cicloadiție 1,3-dipolară a unei izomünchnone care conține în moleculă și o alchenă neactivată; astfel izomünchnonele rezultate prin descompunerea catalizată de tetraacetatul de dirodium a diazoimidelor aciclice (219<sub>a,b,c</sub>), (221) și (223) conduc la cicloadducții corespunzătoare (220<sub>a,b,c</sub>), (222) respectiv (224) într-o reacție stereospecifică:





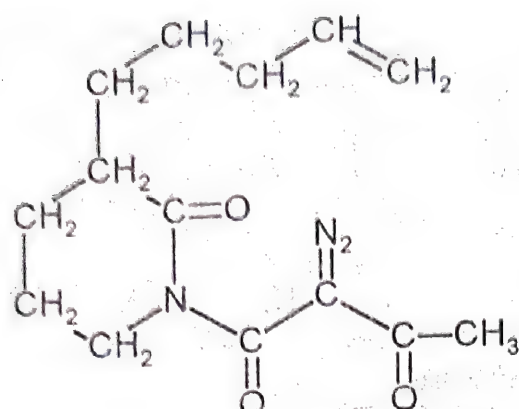
Stereochimia cicloadductului (224) a fost determinată prin roentgenografie; aceasta confirmă ideea că adiția olefinei are loc în poziția *endo* față de dipolul izomünchnonei; și în acest caz randamentele au fost mai mici când s-au folosit compuși deacetilați la carbonul carbenic.

Strategia de mai înainte s-a folosit pentru extinderea complexității poliheterociclului care reprezintă molecula dorită, ținta sintezei (*target molecule*):

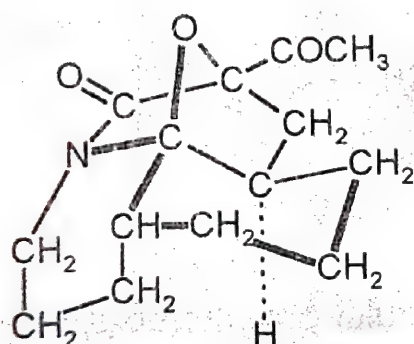
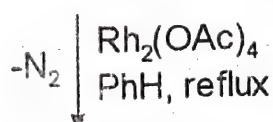


Din diazoimidele (225<sub>a-c</sub>) s-au obținut cu randament de peste 80% cicloadducții (226<sub>a-c</sub>); dacă se folosește o diazoimidă cu un lanț alifatic mai lung rezultatul este de asemenea foarte bun ca în cazul (227) care conduce la (228), iar (229) la (230):

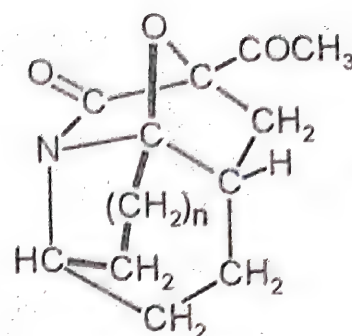




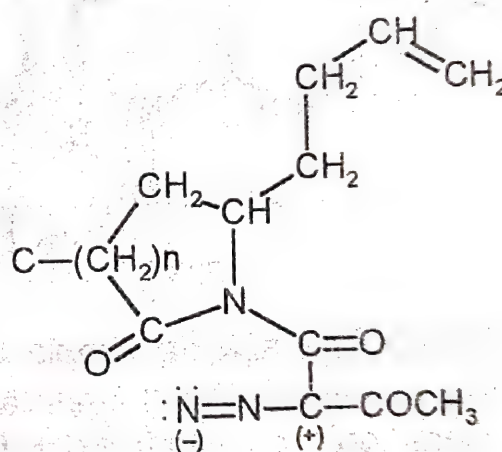
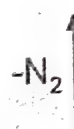
227



228



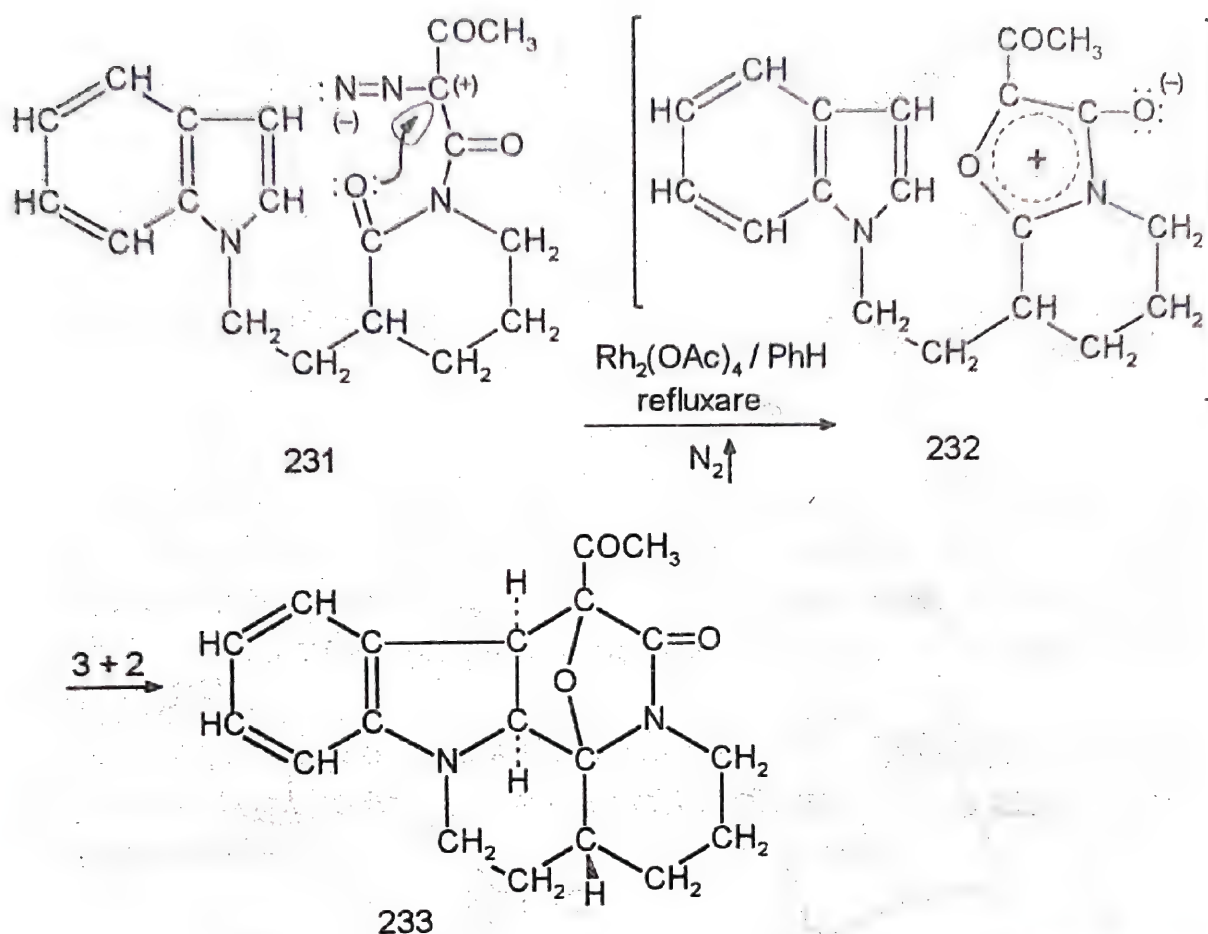
230<sub>a,b</sub>



229<sub>a,b</sub>

a:n=1; b:n=2

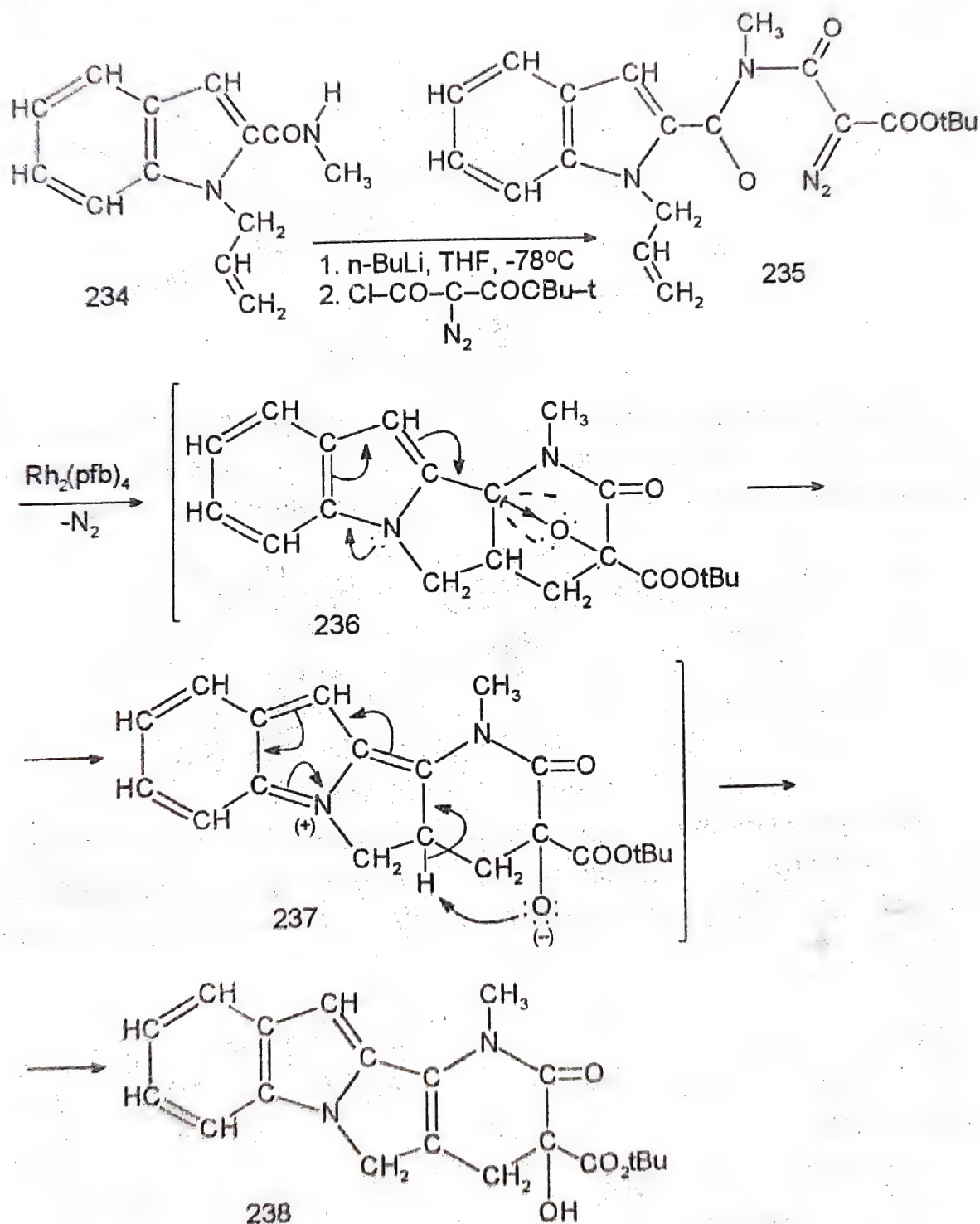
Datorită tendinței izomünchnonelor de a participa la reacții de cicloadiție cu dipolarofili bogați în electroni și avînd în vedere că sistemele în care legătura dublă alchenică este încorporată în cicluri heteroaromatice cum ar fi furanul, tiofenul sau benzopirolii (indolii) grupul de cercetare condus de profesorul A. Padwa a reușit să obțină un singur diastereoizomer prin tandemul de reacții de descompunere a diazoimidei (230) cu formarea izomünchnonei (231) și cicloadiția intramoleculară de tip 1,3-dipolar cu dipolarofilul cu dublă legătură C=C din ciclul indolic; se obține astfel cicloadductul (233):



Construirea așa de simplă a sistemului poliheterociclic de tipul (233) într-o reacție într-o singură etapă („one-pot reaction” sau „Ein-topf Reaktion”) cu randament foarte bun, demonstrează clar potențialul strategic al cicloadiției intramoleculare de tip 1,3-dipolar pentru sinteza produșilor naturali: în acest sens merită să reamintim eforturile colectivului condus de A. Padwa de a descoperi noi metode de preparare a diazoimidelor în condiții blînde; reamintim că acestea constituie materia primă pentru strategia folosită în sintezele de mai sus: prin utilizarea esterilor alchilici al 2-diazomalonilclorurii (234) în condiții foarte blînde la  $-78^\circ\text{C}$  în THF sub acțiunea  $n\text{-BuLi}$  s-a preparat cu randament de 73% diazoimida (235) printr-o reacție care reprezintă primul exemplu din literatura sintezei organice de obținere directă a unei diazoimide dintr-o amidă prin folosirea unui agent de diazoacilare. Secvența reacțiilor *tandem* (în cuplu) de ciclizare-cicloadiție s-a realizat la temperatura camerei în benzen sub acțiunea perfluorobutiratului de rodiu<sup>2+</sup>  $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$  cînd, cicloadductul inițial

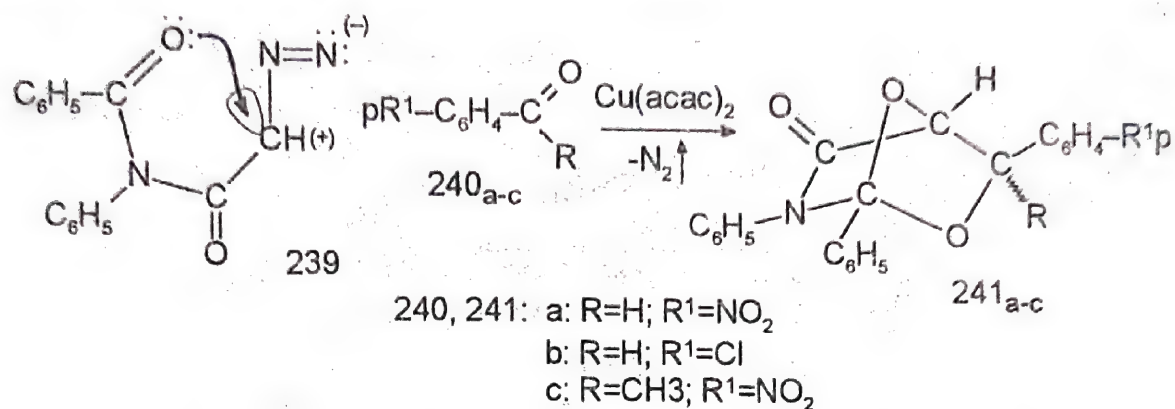


(236) prin intermediul compusului (237) conduce cu randament de 90% la produsul final (238):

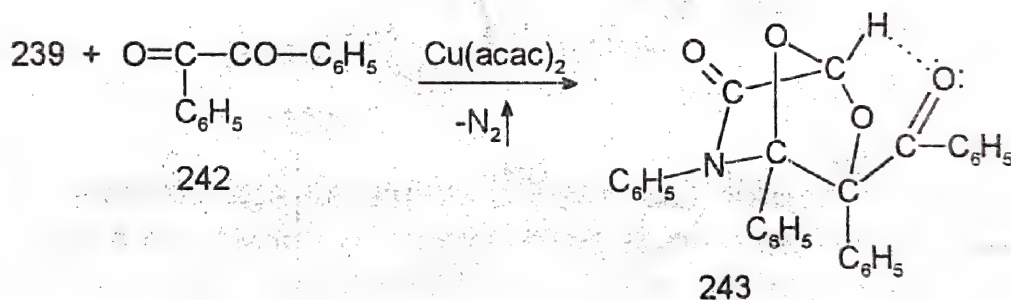


O reacție studiată în cazul izomünchnonelor generate „in situ” o constituie realizarea generării acestora prin descompunerea

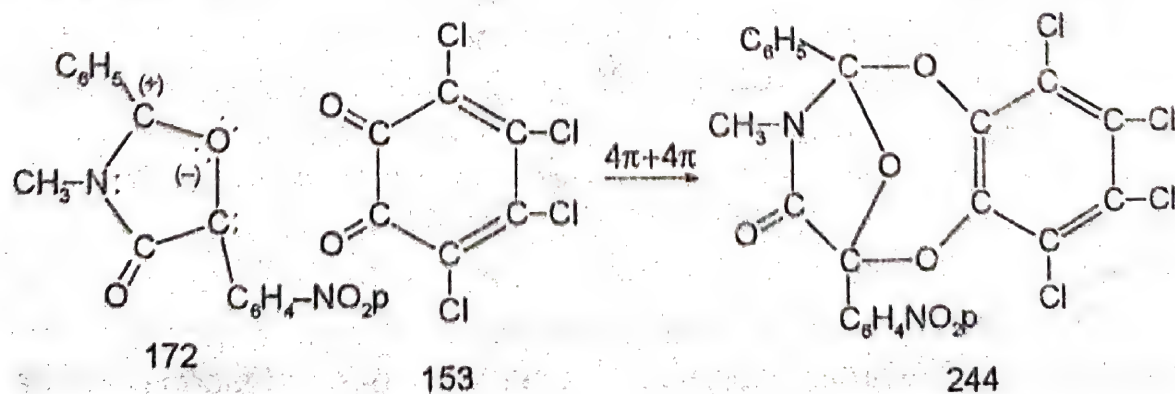
diazoimidelor în prezența unor compuși carbonilici obținându-se cicloadducții (241<sub>a-c</sub>) când reacția s-a realizat sub acțiunea acetilacetatului de cupru divalent:



Dacă această reacție s-a condus cu benzil (242)<sup>135</sup> produsul obținut s-a dovedit a fi un regioizomer invers, probabil datorită legăturii intramoleculare de hidrogen care se realizează în acest caz:

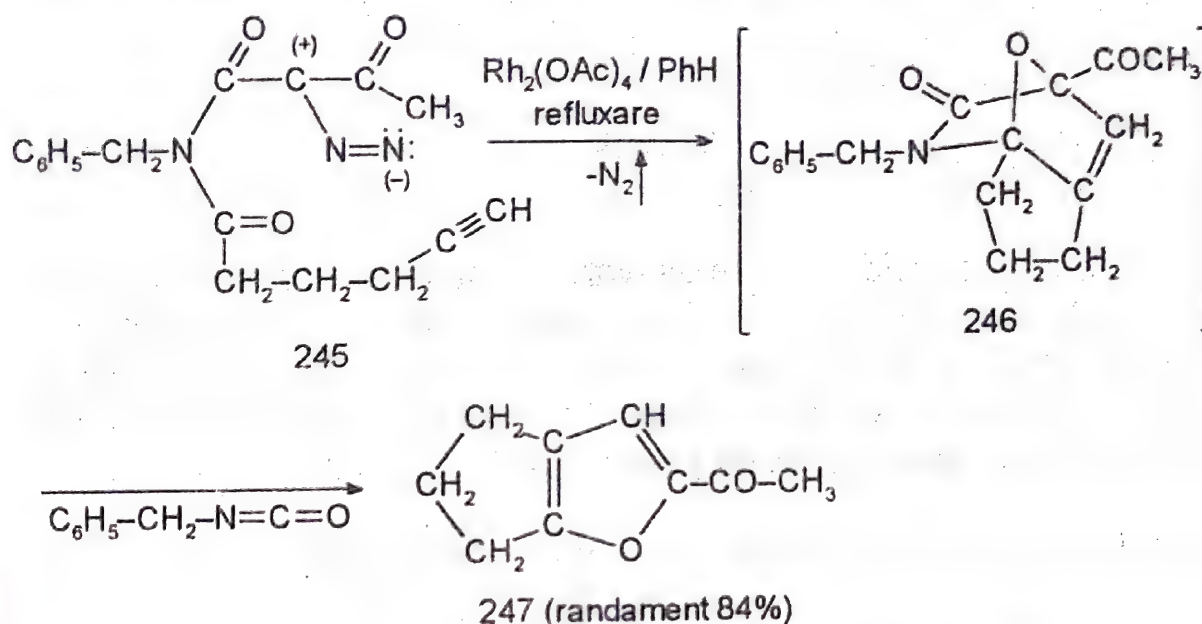


W.Friederichsen descrie o elegantă metodă de sinteză a ciclurilor de 8 atomi prin reacția izomünchnonei (172) cu tetracloro-o-benzochinonei (153) care este formalizată ca o reacție de cicloadiție de tip  $4\pi + 4\pi$ <sup>131</sup>:

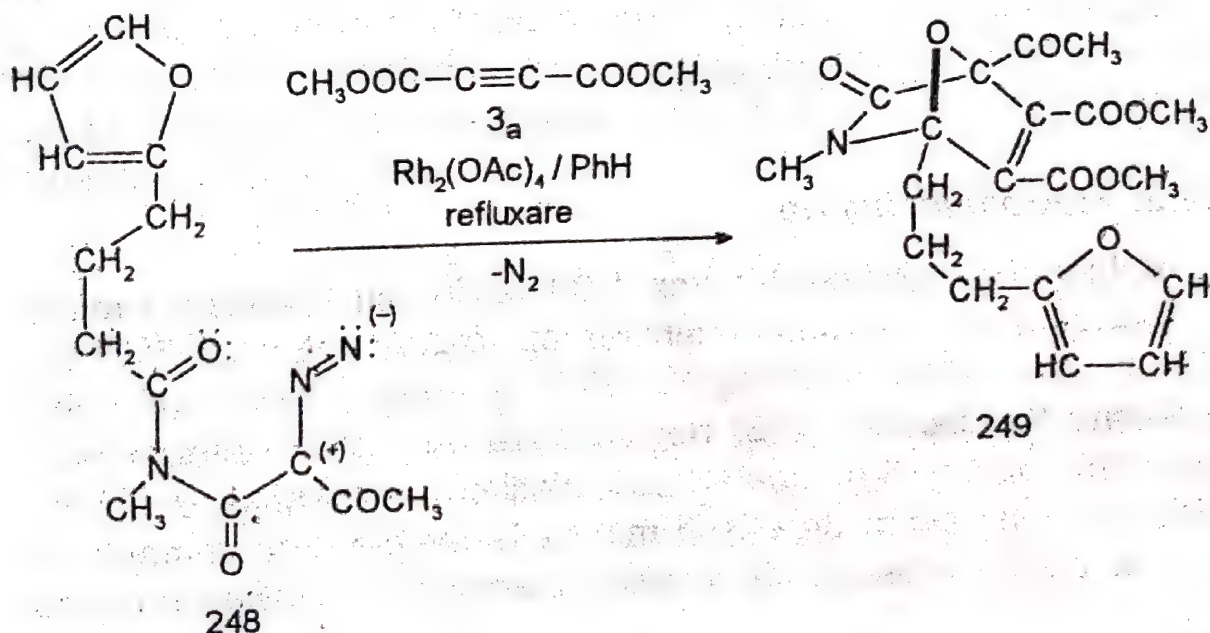


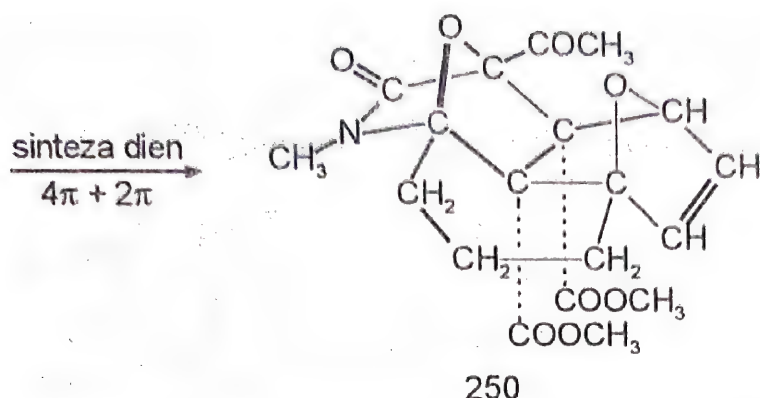


De interes deosebit în sinteza furanilor policiclici se bucură cicloadiție 1,3-dipolară a izomünchnonelor cu alchinele prin ciclone-versia alchil sau arilizocianatilor din intermediarii neizolați<sup>148,151</sup>:

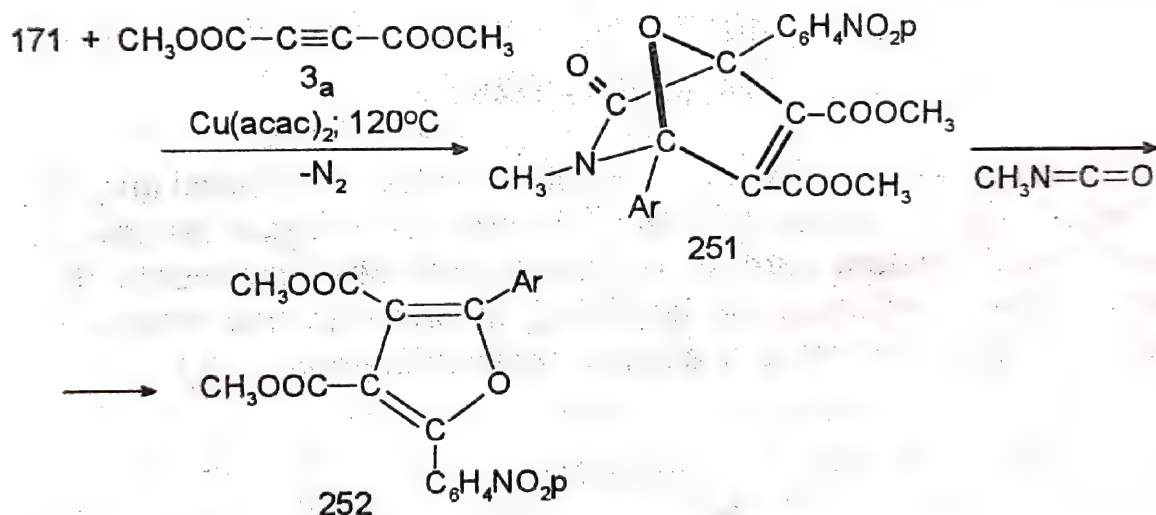


O reacție de asemenea interesantă o realizează același grup de cercetători din școala lui A. Padwa<sup>152</sup> în ceea ce privește reacțiile în cuplu, reacții tandem care se realizează prin descompunerea diazoimidei (248) catalizată de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  în prezența unui dipolarofil consacrat, esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic ( $3_a$ ):





Un număr considerabil de dipolarofili acetilenici au fost folosiți în reacție cu diazoderivatul (171) de către T.Ibata și colaboratorii<sup>134</sup> care au reușit să sintetizeze furani polisubstituiți (252) prin ciclone-versia 1,3-dipolară a metilizocianatului care nu se realizează decât prin încălzire la temperaturi de peste 120°C:

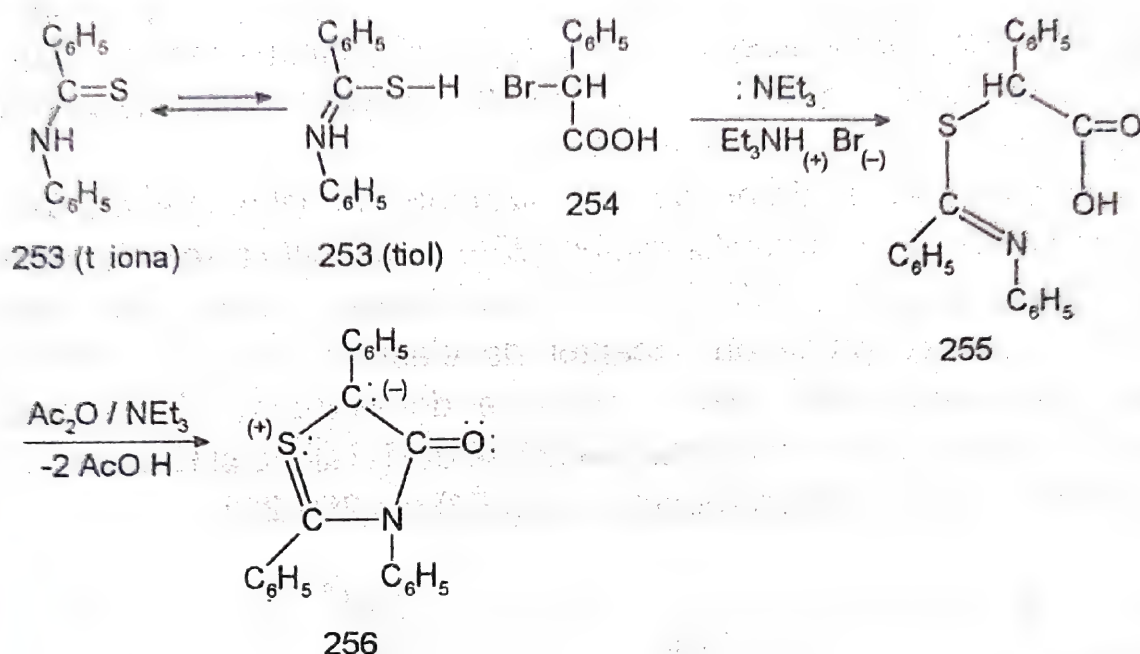


#### II.4.2. Tioizomünchnone

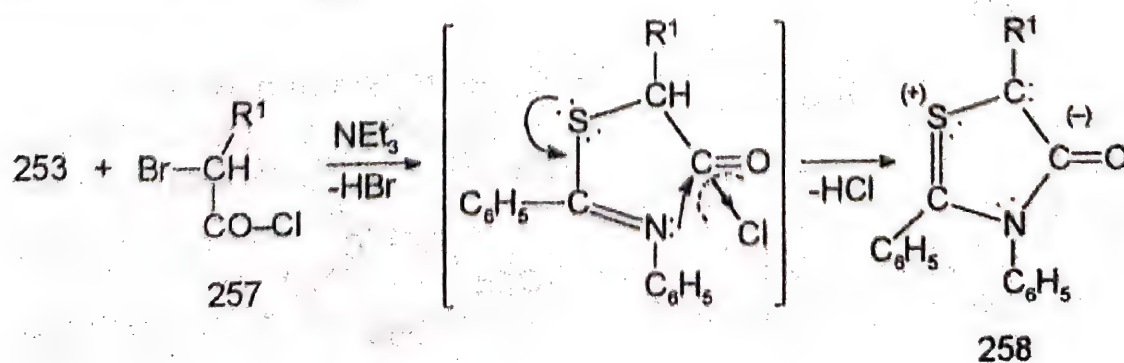
Anhidro hidroxizii de 4-hidroxi-1,3-tiazoliu sau 1,3-tiazol-4-onele mezoionice se cunosc sub denumirea de *tioizom nchnone*<sup>10,157,159</sup> se obțin cu ușurință din tioamide: K.T.Potts și colaboratorii<sup>159</sup> au arătat că N-feniltiobenzamida (253) reacționează cu acidul  $\alpha$ -bromo-fenil-acetic (254) sub acțiunea catalitică a trietilaminei obținându-se acidul (255) care, în decurs de câteva minute la temperatura camerei, la tratarea cu un amestec de anhidridă acetică și trietilamină (sau



N,N'-diciclohexilcarbodiimidă DCCD) printr-un proces de heterociclocondensare, conduce la tioizomünchnona (256):

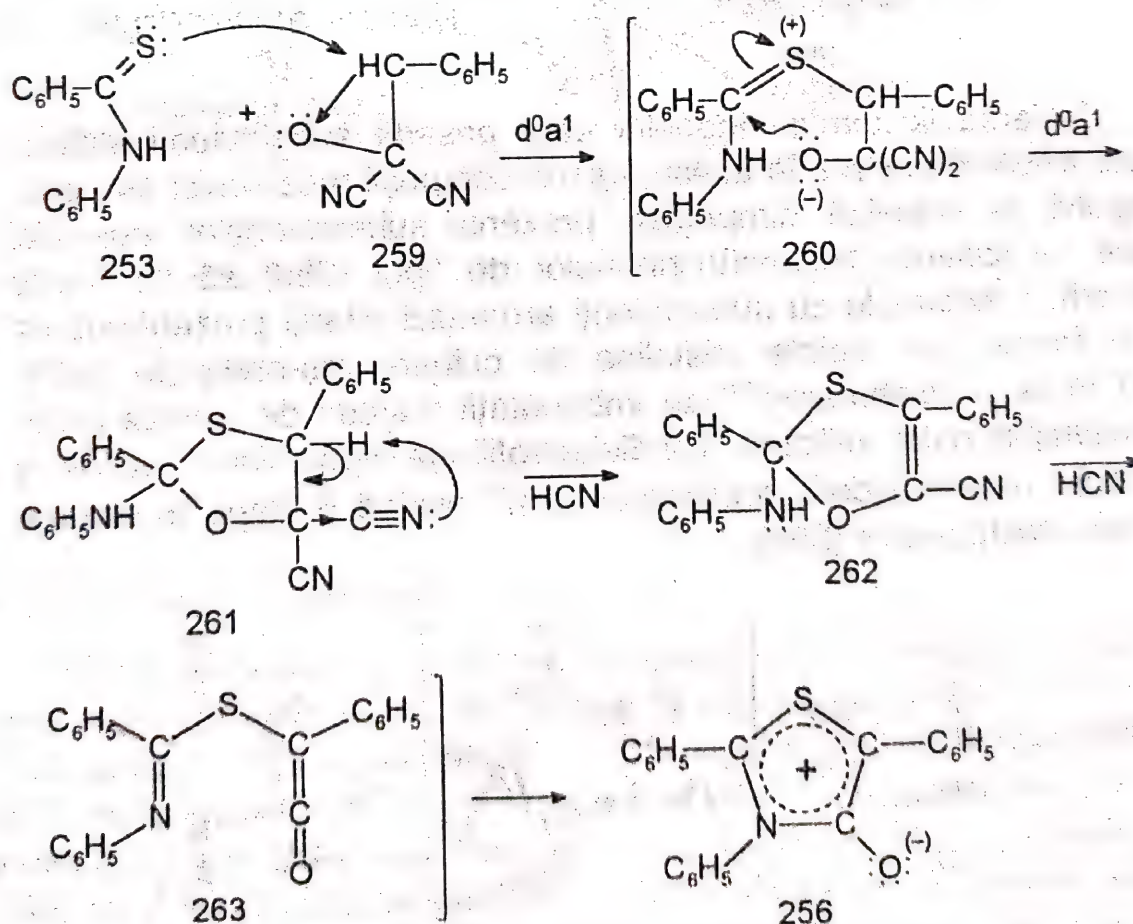


Izolarea tioizomünchnonelor care posedă substituenți alchilici este dificilă deoarece în aceste cazuri compușii mezoionici sînt susceptibili de hidroliză; dimpotrivă, prezența substituenților aromatici face ca izolarea tioizomünchnonelor de tipul (256) să fie foarte simplă, substanțele cu substituenți aromatici diferiți prezentîndu-se sub forma unor solide cristaline de culoare roș-oranj. În 1977, K.T.Potts și colaboratorii<sup>160</sup> au îmbunătățit metoda de sinteză a tioizomünchnonelor utilizînd 1,2-dielectrofili de tipul clorurii acide  $\alpha$ -substituite (257) evitînd o etapă în sinteza tioizomünchnonelor (258):



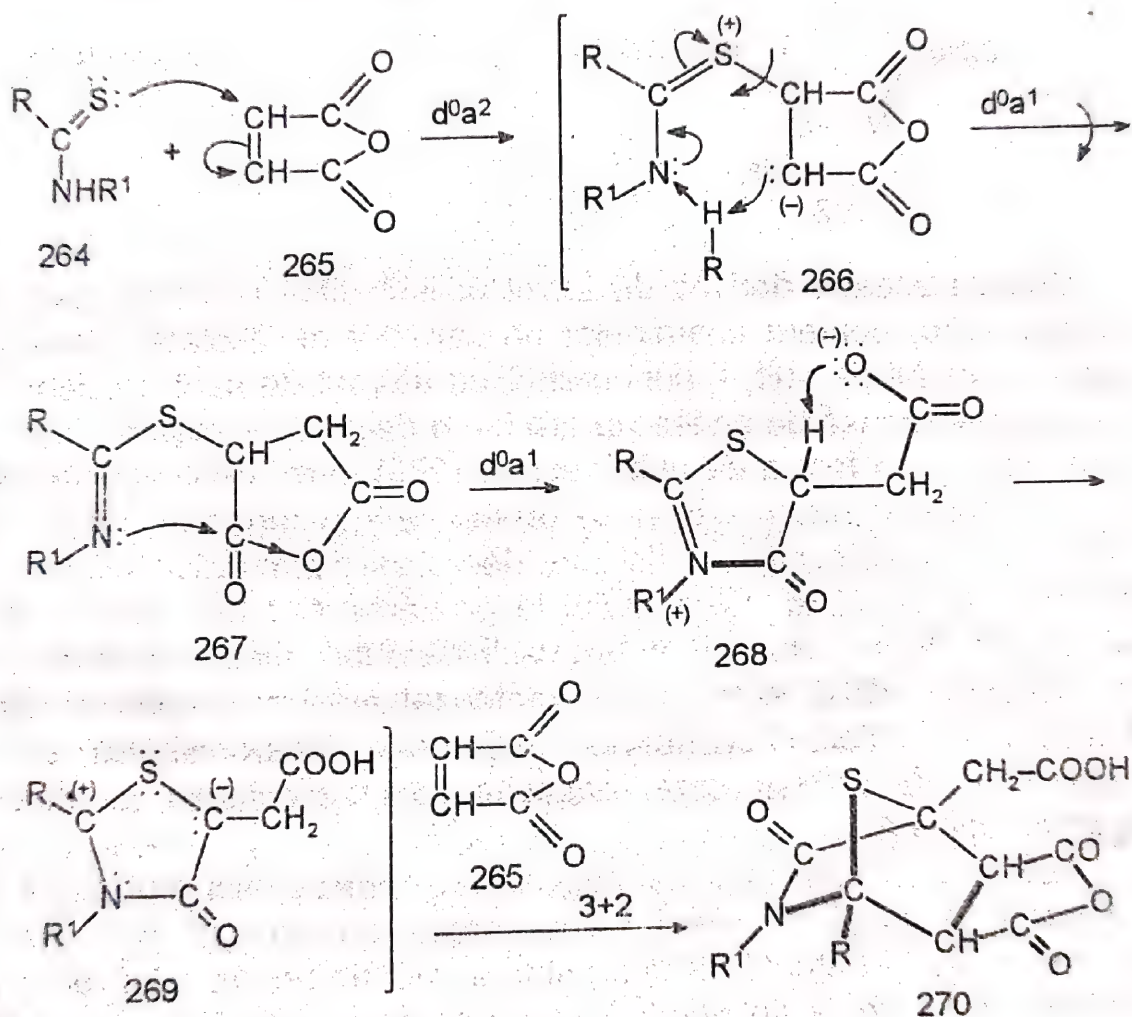
Procedeul simplificat permite o diversificare considerabilă a substituenților care se pot introduce în sistemul mezoionic de acest tip. H.Singh și C.S.Gandhi au propus în 1978<sup>161</sup> bromomalonatii de dialchil în calitate de di-acceptori de tip 1,2-dielectrofil în reacție cu speciile dinucleofile din clasa derivaților de tiouree și tioamide pentru sintetizarea tioizomünchnonelor ciclice.

O nouă metodă de obținere a tioizomünchnonelor, ilustrată pentru compusul 2,3,5- trifenilsubstituit (256), o constituie reacția dintre N-feniltiobenzamida (253) și 1,1-diciano-2-fenilepoxidul (259) care este un valoros prosinton acceptor de electroni de tip a<sup>1</sup>, reacție care, prin intermediul fazelor propuse de M.Baudy și colaboratorii<sup>162,163</sup> și reluată ca explicație plauzibilă de T.Takido și K.Itabashi<sup>164</sup> în 1985, conduce la tioizomünchnona (256) via 260-263:

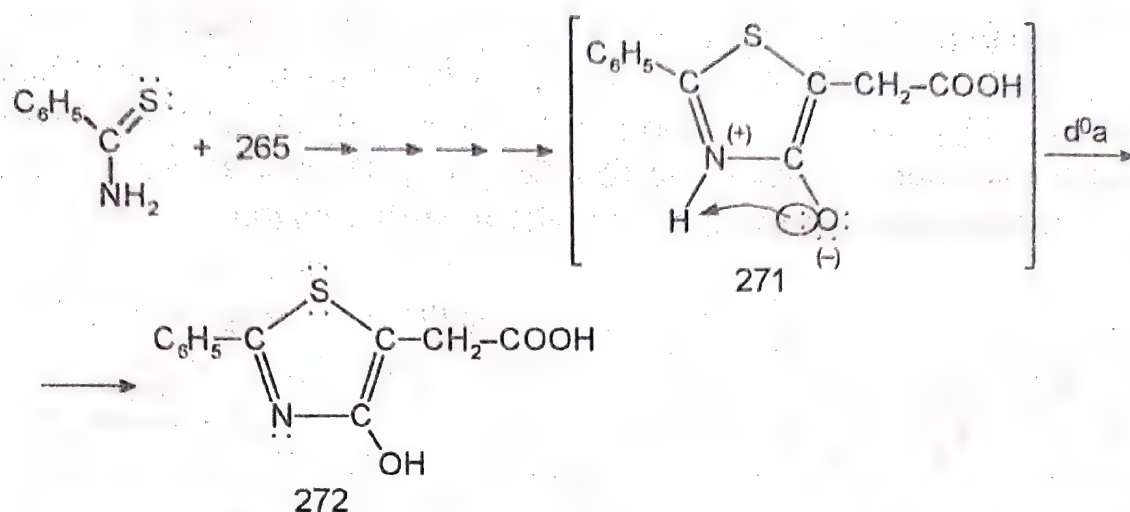




Cercetătorii japonezi citați<sup>164</sup> descriu o metodă extrem de simplă de sinteză a tioizomünchnonelor de tipul (269) care au fost surprinse sub forma cicloadducturilor de tip (270) atunci când reacția tioamidelor (264) cu anhidrida maleică s-a realizat prin refluxare în dioxan prin intermediul compușilor menționați în schema de mai jos:



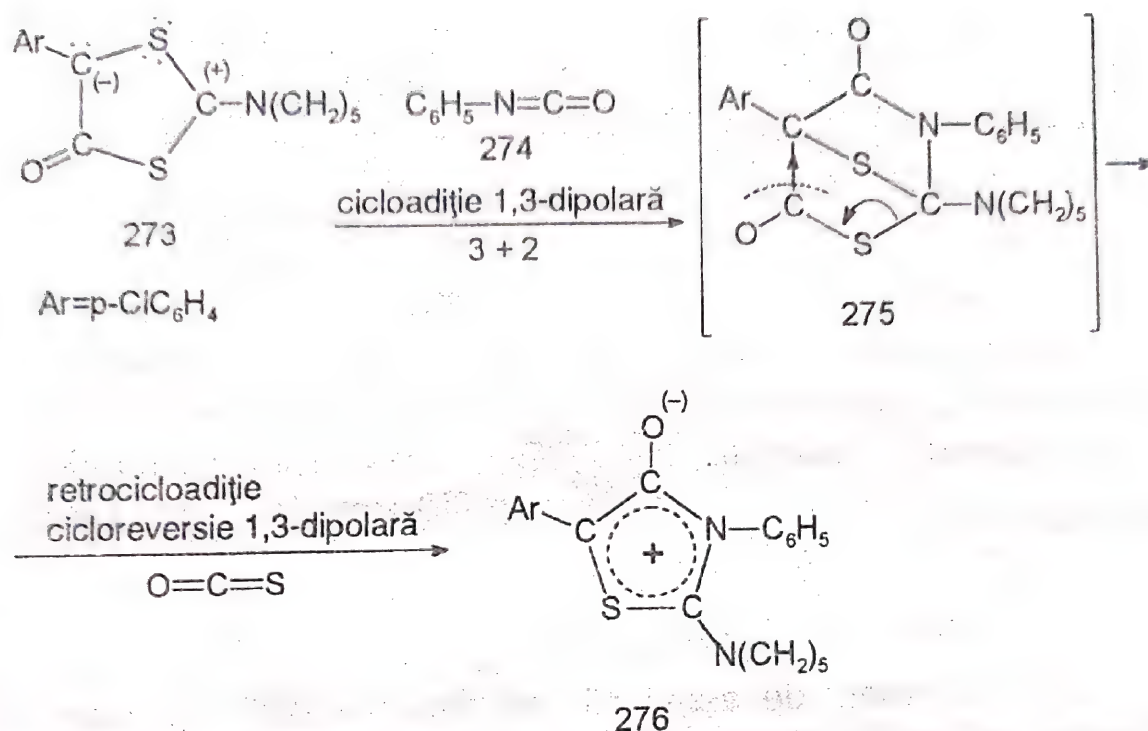
Utilizînd tiobenzamida (264:  $R=C_6H_5$ ,  $R^1=H$ ) în reacția studiată, autorii au obținut acidul 2-fenil-4-hidroxi-tiazolil-5-acetic (272) ca urmare a unui transfer intramolecular al protonului de la azotul încărcat pozitiv din (269:  $R=C_6H_5$ ,  $R^1=H$ ) la oxigenul exociclic încărcat negativ din structura limită (simbolul reactivității chimice, simbol care redă cel mai veridic participarea simbolică a moleculelor la reacția studiată) (271):



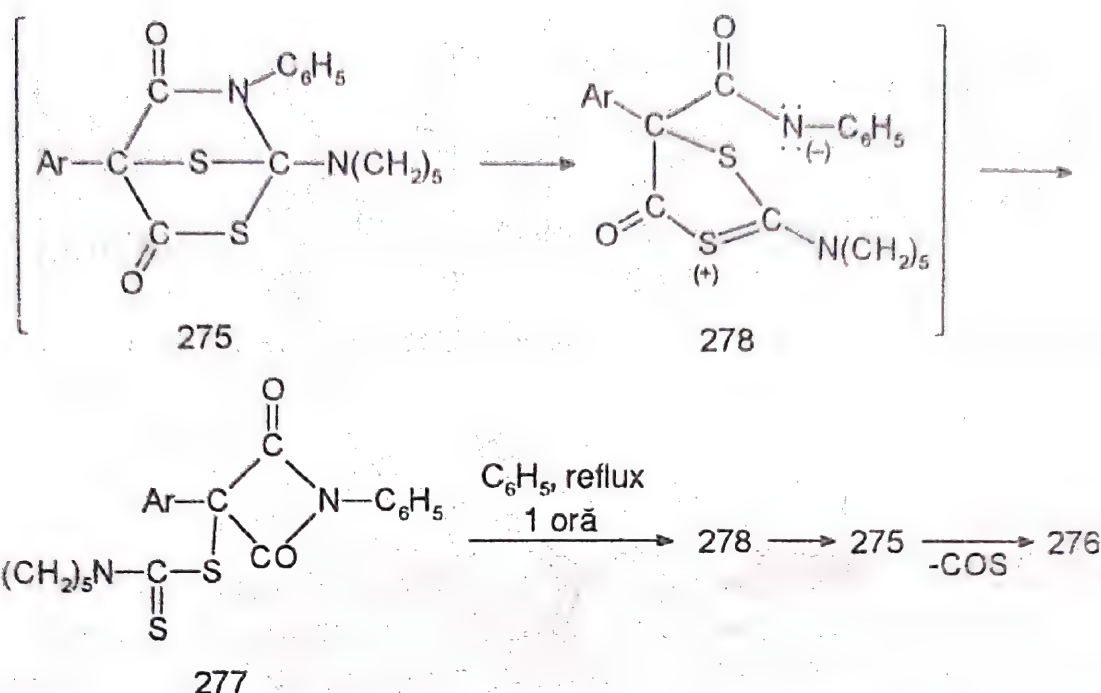
Sinteza acestor derivați de tiazol polisubstituit (272) precum și policiclic (270) conferă tioamidelor un caracter de nucleofilicitate la nivelul atomului de sulf în concurență cu atomul de azot, nucleofilicitate relativ redusă de aceea nu are loc o deciclizare inițială a anhidridei maleice ci formarea unei betaine (206) care, neutralizându-se printr-un transfer intramolecular de proton se transformă în compusul (267) la care este posibilă o ciclizare-deciclizare prin atacul nucleofil, donor de electroni ( $d^0$ ) al azotului la gruparea CO (acceptoare de electroni de tip  $a^1$ ) din anhidrida succinică substituită. Surprinderea cicloadductului (270) care este caracterizat analitic și spectral justifică obținerea tioizomünchnonei (269) ca o tiocarbonililură, consacrat dipol de tip 1,3, care reacționează cu dipolarofili cu dublă legătură activată.

Așa cum arătam mai înainte, compușii mezoionici reprezintă o categorie deosebită de dipoli 1,3 deoarece aceștia sînt fixați într-o geometrie rigidă datorită ciclului pentaatomic de aceea s-au realizat numeroase exemple de reacții în care se realizează interconversia dintre diferite categorii de compuși mezoionici prin procese chimice în cuplu (reacții tandem) de cicloadiție 1,3-dipolară și de retrocicloadiție sau cicloreversie dipolară de același tip. Deoarece cicloadductul reacției inițiale nu a fost izolat ci doar presupus, chiar utilizînd dipolarofili extrem de reactivi cum ar fi esterul dimetilic al acidului acetic, autorii sînt unanimi în a accepta mai ales în cazul heterocumulenenelor că interconversia discutată poate fi redată, utilizînd fenilizocianat, în acord cu schema de mai jos<sup>165-168</sup>.



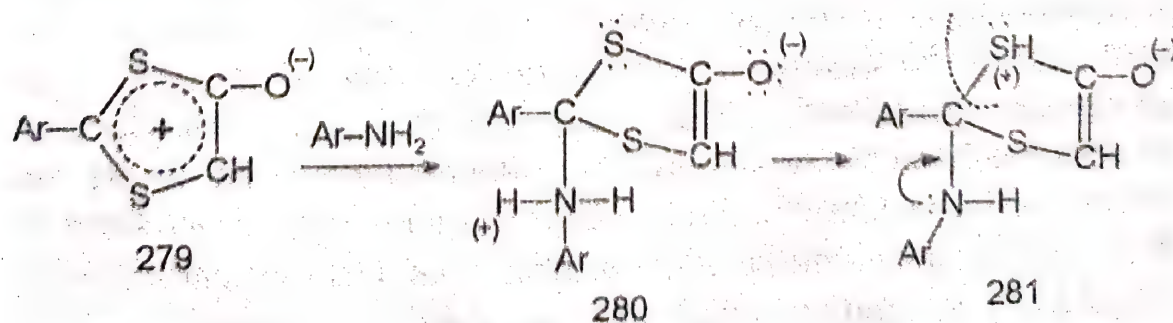


Aceasta reprezintă o altă cale de obținere a izotiomünchnonelor și este folosită în acest sens datorită ușurinței de preparare a compuşilor mezoionici de tipul (273). În 1993, prin evidențierea unui alt cicloadduct și anume a unui derivat azetidindionic de tipul (277), este pusă la îndoială formarea cicloadductului (275) care, repetăm nu a fost decât propus pînă la această lucrare<sup>168</sup>: cu toate că exemplul prezentat aici este unic, [nu s-a reușit să se izoleze și alți cicloadducți de tip 2+2 ca cel de mai sus (227)], credem că obținerea acestuia poate fi raționalizată și printr-un proces de rearanjare a electronilor din cicloadductul de tip (275), care se poate transforma în azetidindiona izolată cu randament cantitativ (93%) ca produs solid cu p.t.=150°C și caracterizată analitico-spectral. Izolarea acestui intermediar nu este o reacție singulară în chimia compuşilor mezoionici, ea întărește propunerea ca münchnonele să se afle într-un echilibru cu structura izomerului aciclic de tip cetena, reacționînd în reacții de cicloadiție de tip 2+2 cu azometine, chiar cu carbodiimide (pag.89-90) obținîndu-se cicluri tetraatomice de tip β-lactamic.

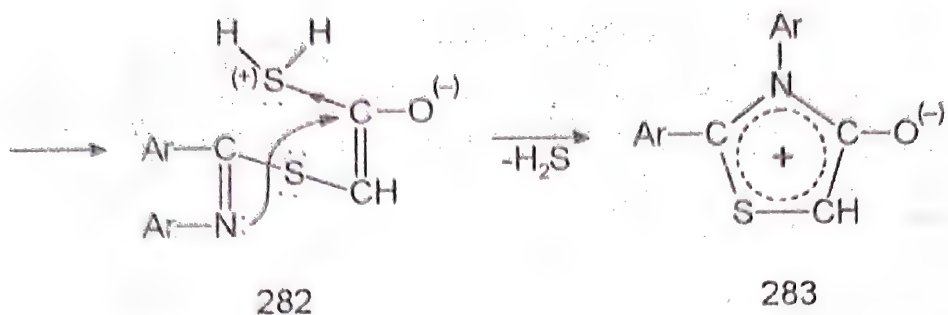


Este interesant de arătat că azetidindiona (277) refluxată în benzen parcurgînd etapele inverse, se transformă în aceeași tioizomünchnonă (276) ceea ce permite a trage concluzia că acest mecanism nu exclude binecunoscutul proces de cicloadiție dipolară ci chiar îl întărește la concurență cu alte procese.

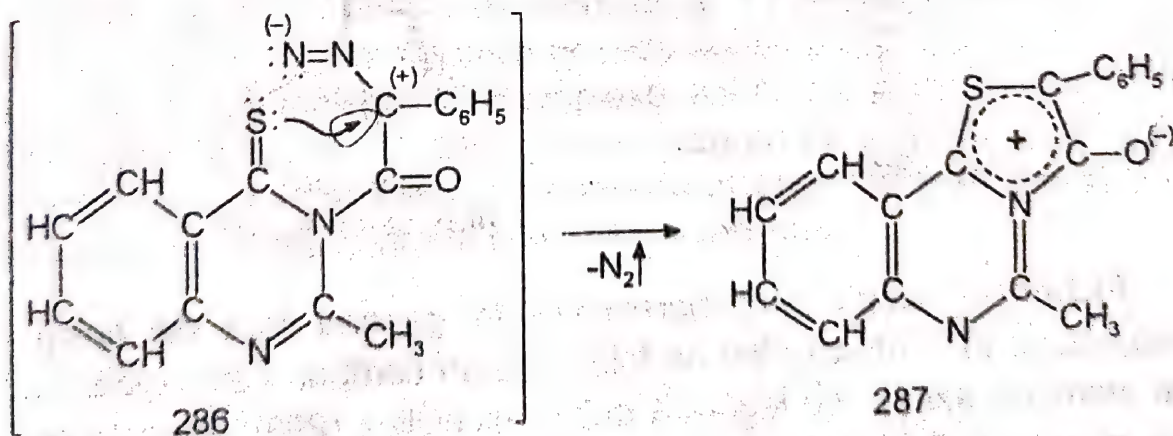
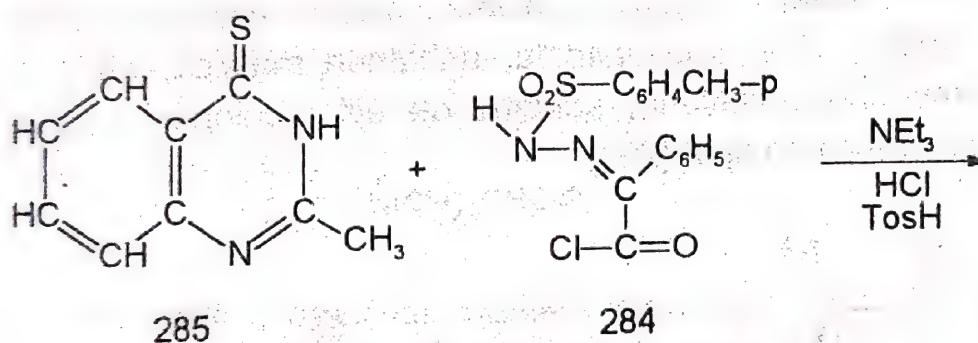
O metodă simplă de interconversie a compușilor mezoionici care a fost folosită de către profesorul H. Gotthardt și colaboratorii<sup>169</sup> a fost reacția dintre anhidro hidroxizii de 4-hidroxi-1,3-ditioliu (279) cu aminele primare cînd, prin adiția nucleofilă, donoare a azotului la atomul de carbon acceptor, electofilul din poziția 2 are loc un transfer dublu de protoni de la azot la sulf, elimină  $\text{H}_2\text{S}$  și se obține tioizomünchnona dorită:



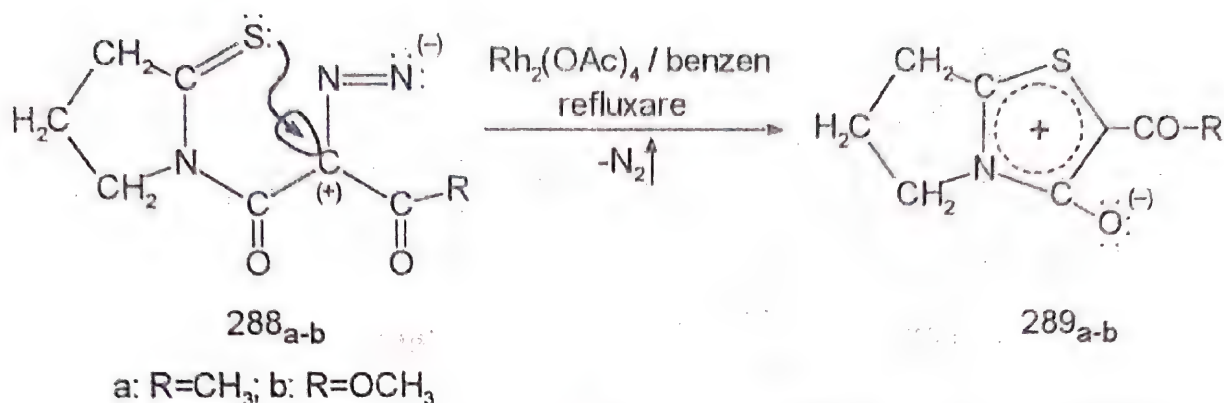




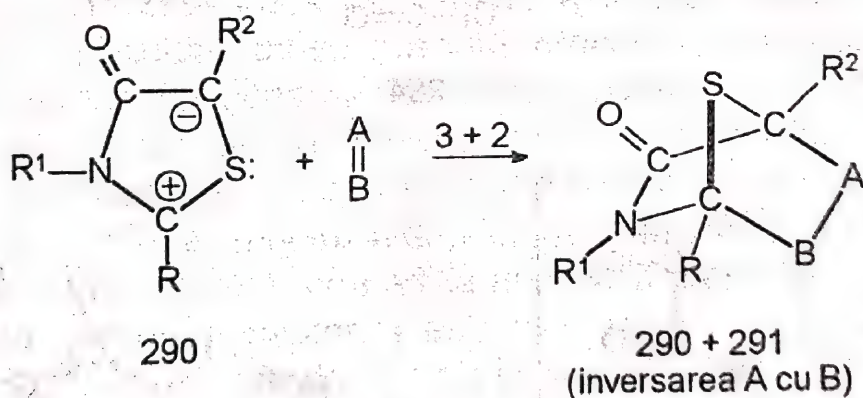
Relativ recent K.T.Potts și P.Murphy<sup>170</sup> folosind reactivul lui Zimmermann care este clorura acidului  $\alpha$ -(tosilhidrazono)fenilacetic (284) au sintetizat tioizomünchnone policiclice în concordanță cu schema redată în secvența de mai jos:



Utilizarea diazotioamidelor pentru generarea tioizomünchnonelor constituie preocupări frecvente ale grupului de lucru condus de A.Padwa<sup>171</sup>: cataliza provocată de sărurile de rodiu realizează transformarea dorită și prevăzută:

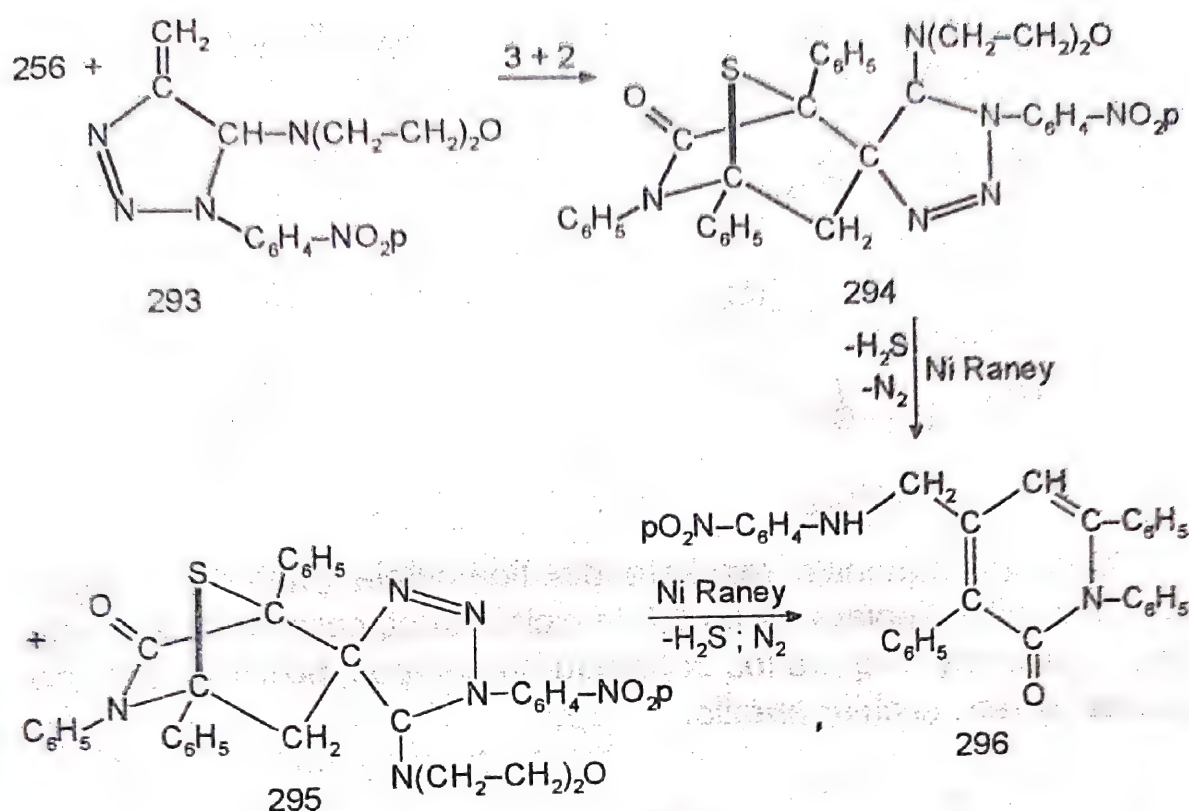


K.T.Potts și colaboratorii au studiat în mod extensiv reacțiile de cicloadiție 1,3-dipolare ale tioizomünchnonelor<sup>140,141,159</sup>: tioizomünchnonele polisubstituite (290) reacționează cu dipolarofili ci dublă legătură cum sînt: esterul dimetilic al acidului maleic, esterul dimetilic al acidului fumaric, N-fenilmaleinimida, anhidrida maleică, metil-vinilcetona, trans-dibenzoiletilena, acrilatul de etil, acrilonitrilul, conducînd la cicloadducți de tipul (291):

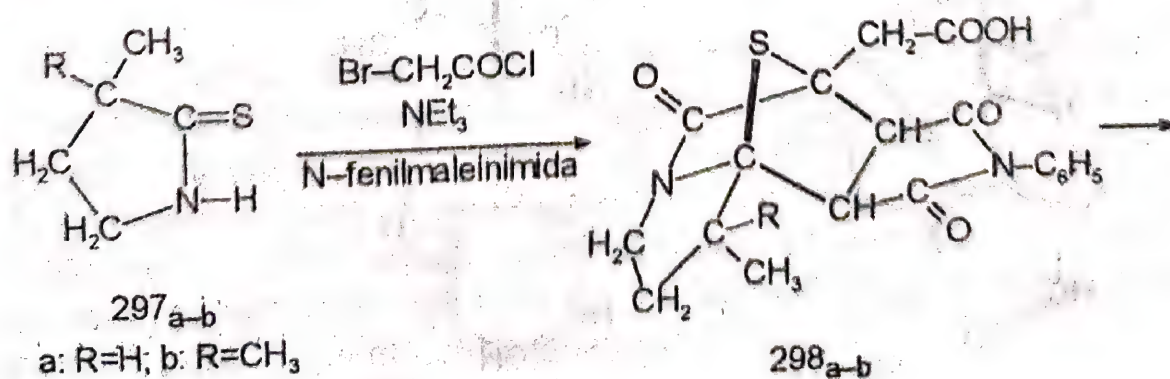


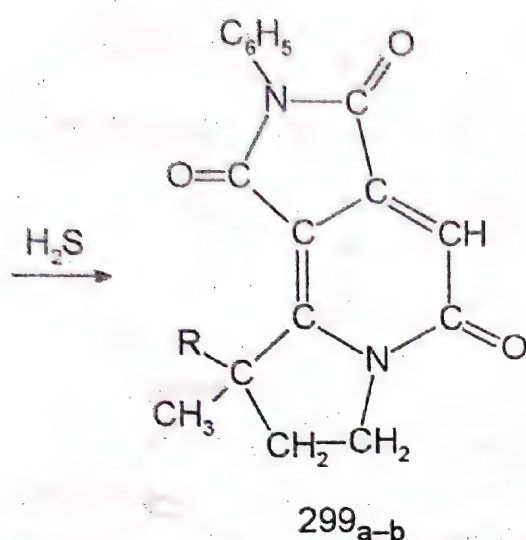
Alchenele simple sînt nereactive în general față de tioizomünchnone însă atunci cînd se folosește un compus heterociclic cu trei atomi de azot și cu legătură dublă exociclică (293), aceasta reacționează cu 2,3,5-trifenil-tioizomünchnona (256) conducînd la un amestec de cicloadducți diastereomeri (294) și (295), care prin reducere cu Ni Raney suferă desulfurare conducînd la același produs (296) care este un derivat substituit al 2-piridonel:



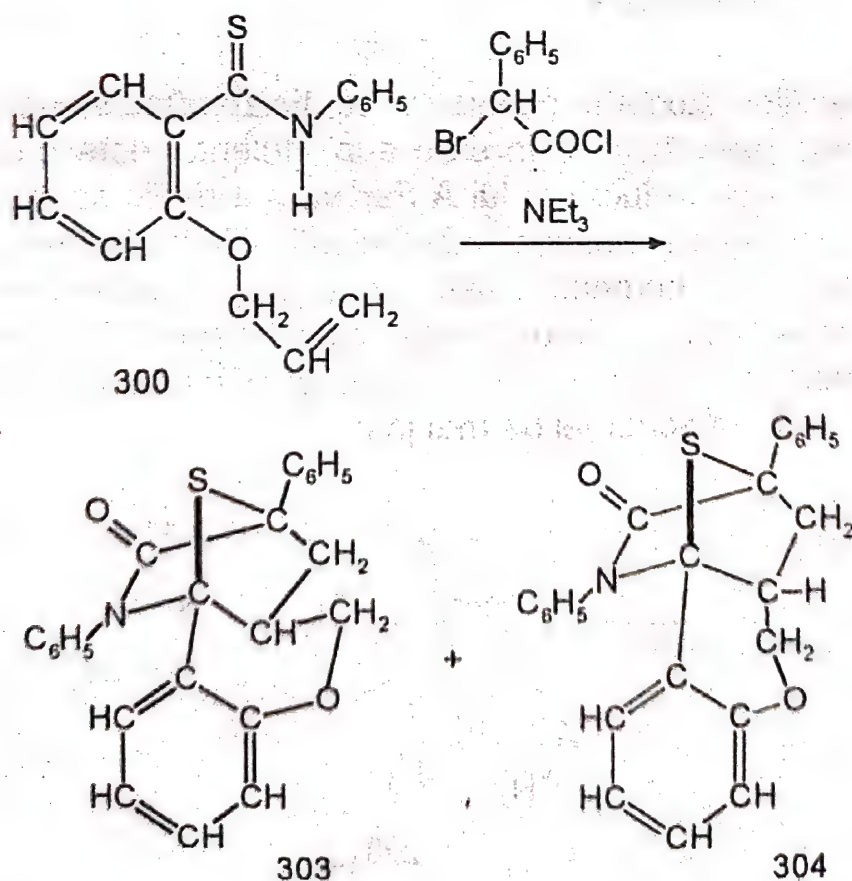


Majoritatea reacțiilor studiate exhaustiv cu tioizomünchnonele folosesc reprezentanți polisubstituiți în care substituentul este unul aromatic cel puțin. Grupul de lucru al lui A. Padwa s-a decis să studieze tioizomünchnonele care posedă substituenți alifatici în vederea sintetizării moleculelor complexe astfel s-a reușit sintetizarea derivaților de 2-piridonă (299<sub>a-b</sub>) prin utilizarea tiolactamelor (297<sub>a-b</sub>) în reacție cu clorura acidului bromoacetic în prezența trietilaminei și a N-fenilmalenimidei conform schemei de mai jos:

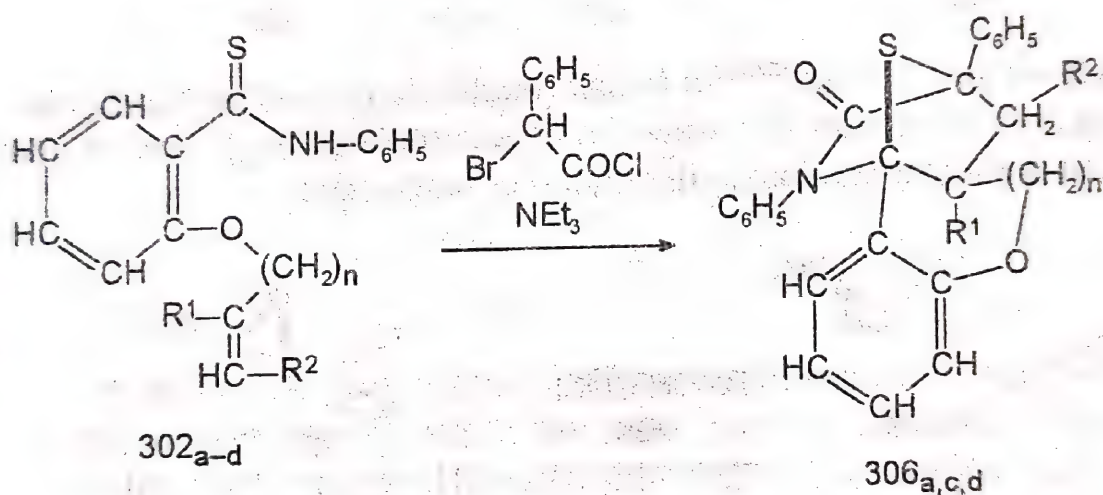
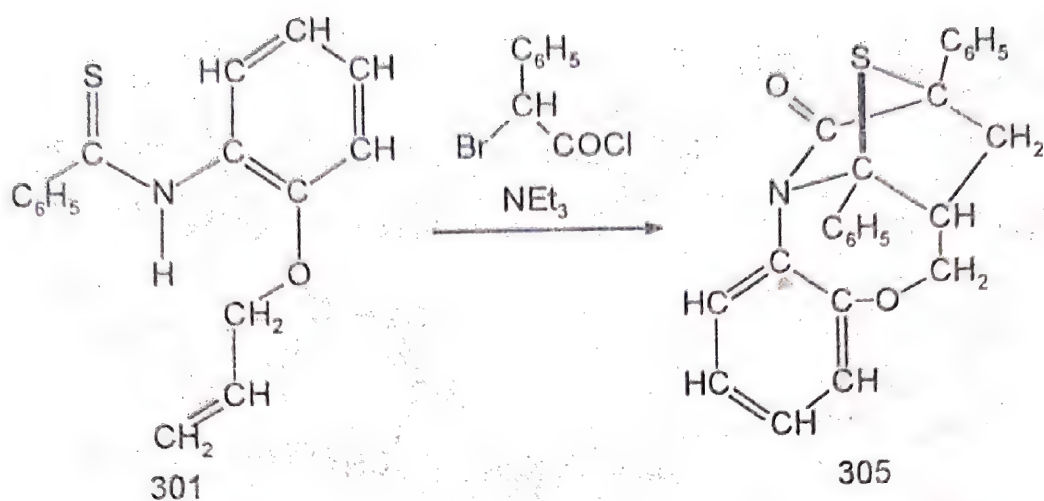




Tioizomünchnonele rezultate din tioamidele (300-302) conduc prin cicloadiția dipolară de tip 1,3 la cicloadducți care justifică reacția intramoleculară care are loc obținându-se compuși policiclici de mare interes teoretic și chiar practic:

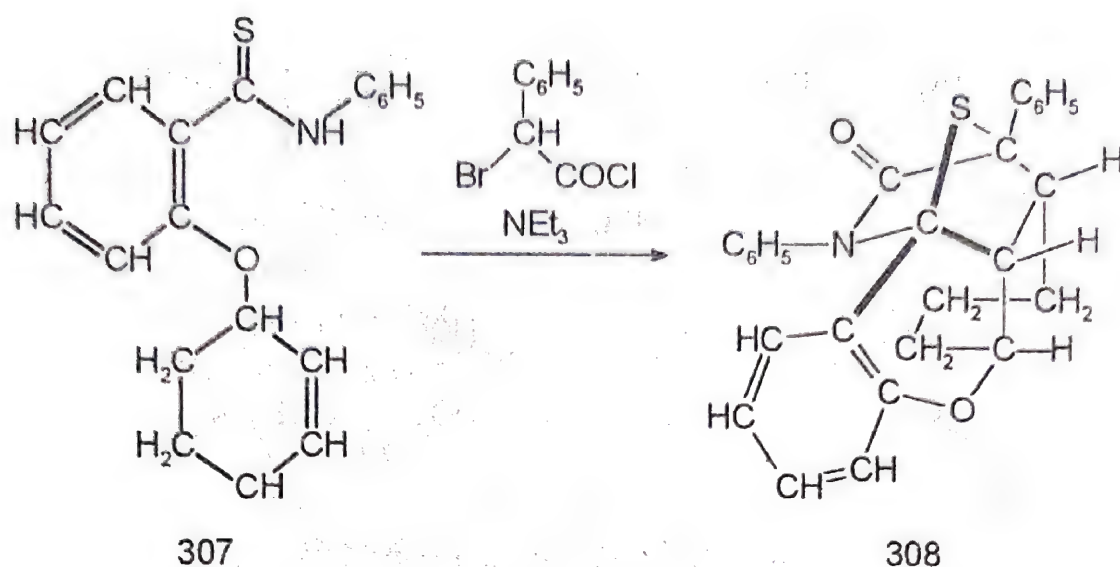




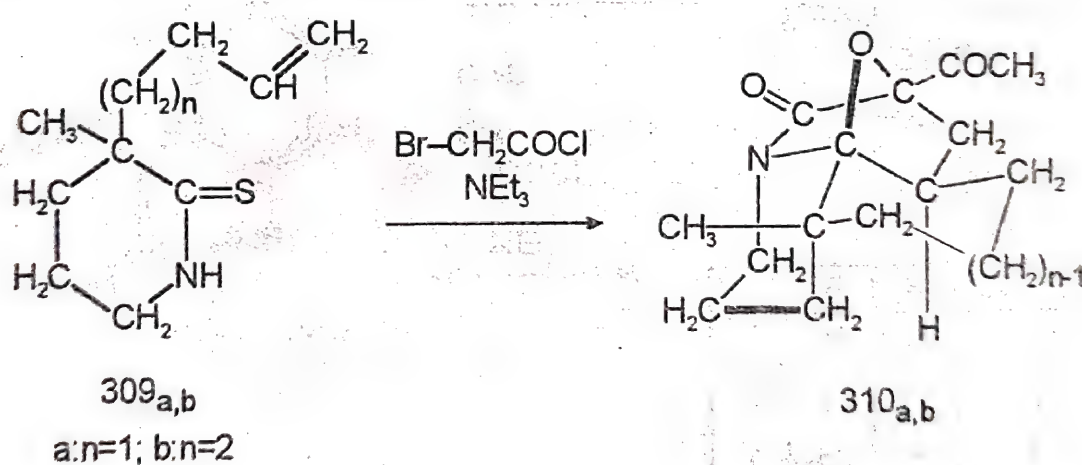


302, 306	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
a	H	H	2
b	H	H	3
c	CH <sub>3</sub>	H	1
d	H	CH <sub>3</sub>	1

Dificultatea sintezei ciclului de opt ( $n=3$  în 306) s-a explicat prin incapacitatea sistemului cu dubla legătură de a adopta o apropiere paralelă cu dipolul tioizomünchnonei. Dipolarofili mai complicați au fost utilizați în acest tip de reacție; tioamida care conține un rest ciclohexenilic (307) conduce cu mare randament la cicloadductul (308) printr-o cicloadiție de tip 1,3-dipolară se realizează obținerea unui compus policiclic cu structură specială:

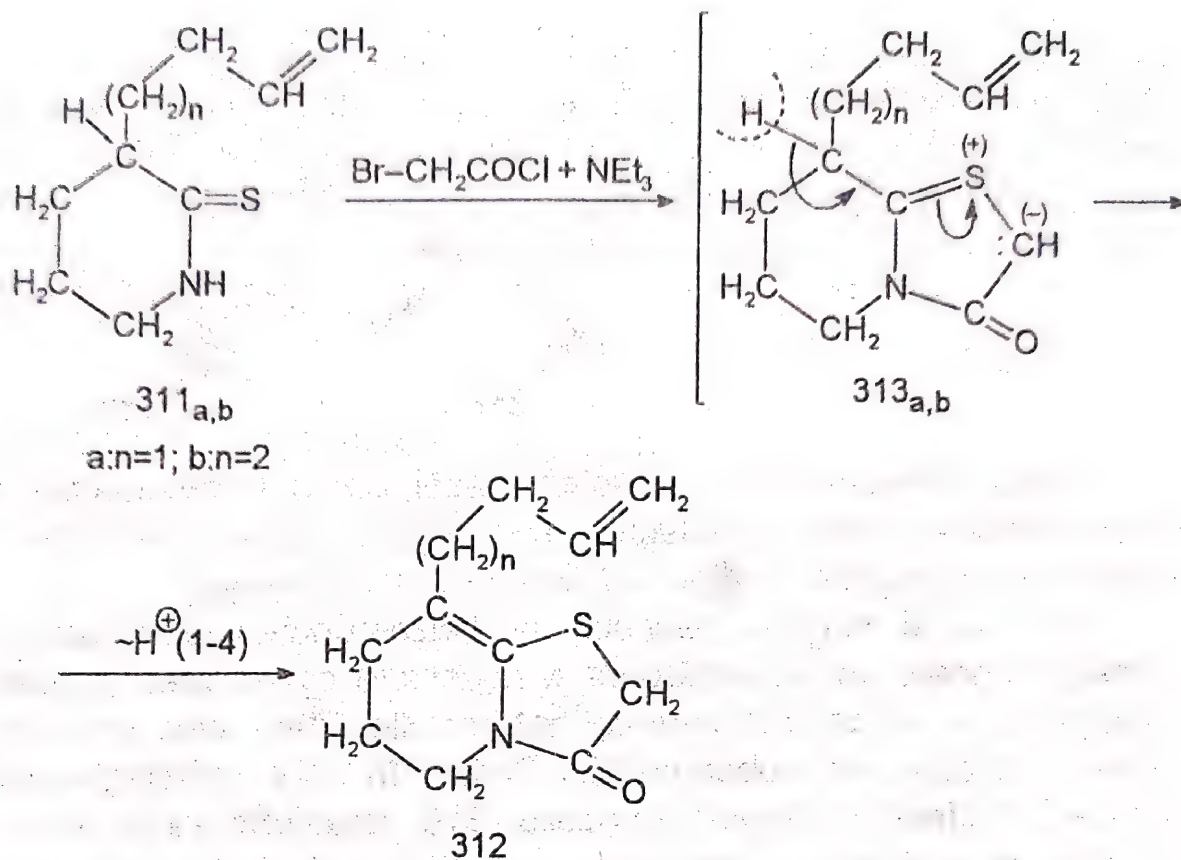


Colectivul lui A. Padwa<sup>157,158</sup> a folosit reacția de cicloadiție 1,3-dipolară a tioizomünchnonelor generate din tiolactamele (309<sub>a,b</sub>), reacție care are loc după sinteza tioizomünchnonelor respective:

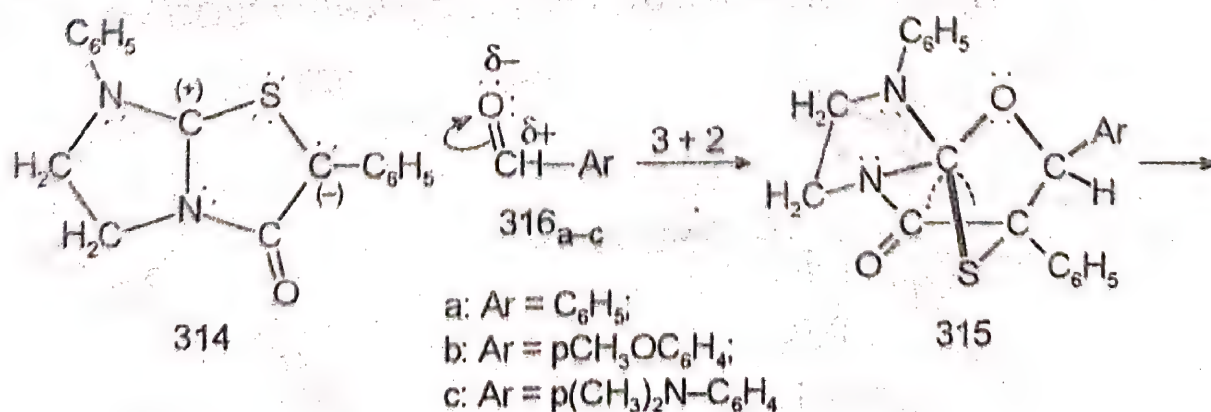


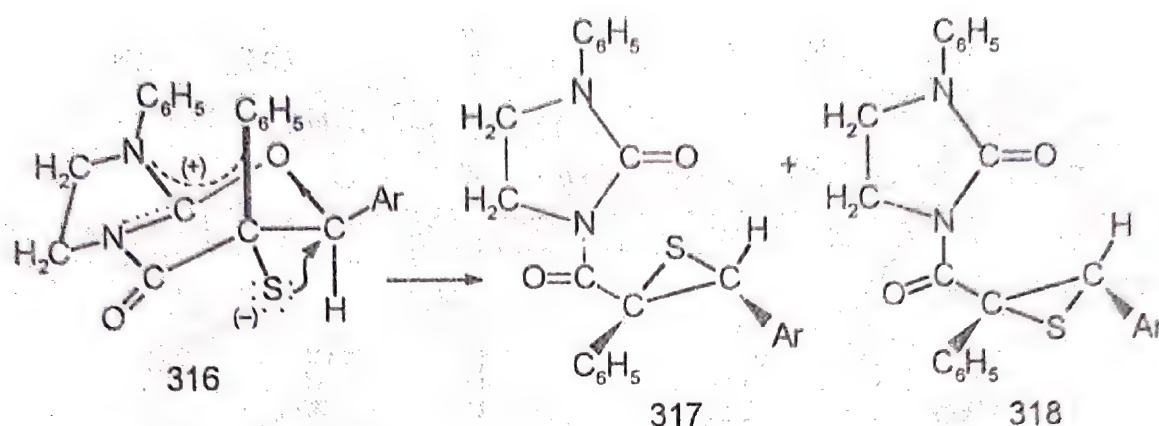
Ca și în cazul izomünchnonelor, atunci când în poziția  $\alpha$  față de gruparea C=S se află un atom de hidrogen și nu gruparea metil ca în tiolactamele (309), datorită mobilității acestuia, tioizomünchnonele (313<sub>a,b</sub>) care rezultă prin metoda de generare care utilizează clorura acidului bromoacetic și trietilamină din tiolactamele (311<sub>a,b</sub>), se transformă, prin migrarea protonului, în compușii (312<sub>a,b</sub>) probabil datorită mai rapidei izomerizări decât cicloadiției dipolare de tip 1,3 care nu mai are loc:





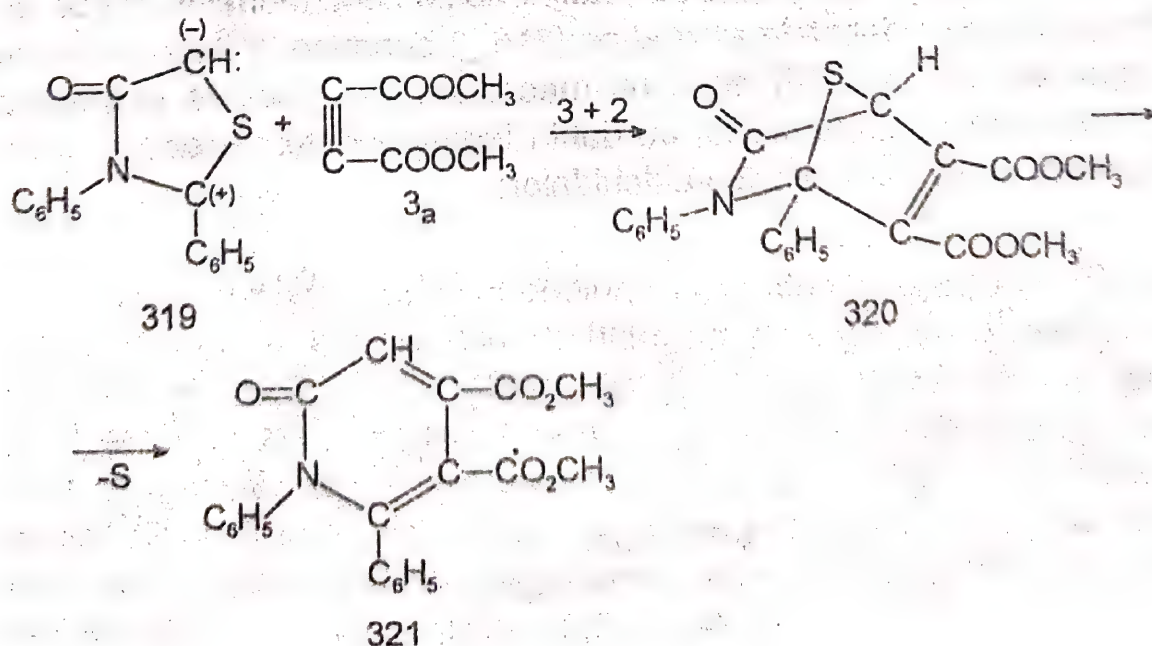
În cercetări care vizează utilizarea sistemelor mezoionice în reacții care se desfășoară în tandem: ciclizare-cicloadiție, P. Areces și colaboratorii<sup>172</sup> au arătat că reacția tioizomünchnonelor ciclice de tipul (314) cu aldehidele aromatice (316<sub>a-c</sub>) conduce la amestecuri de regiomeri (317 și 318) după un mecanism care include cicloadiție 1,3-dipolară a dipolarofilului cu dublă legătură heteroatomică, adică legătura dublă carbonilică a aldehydelor:





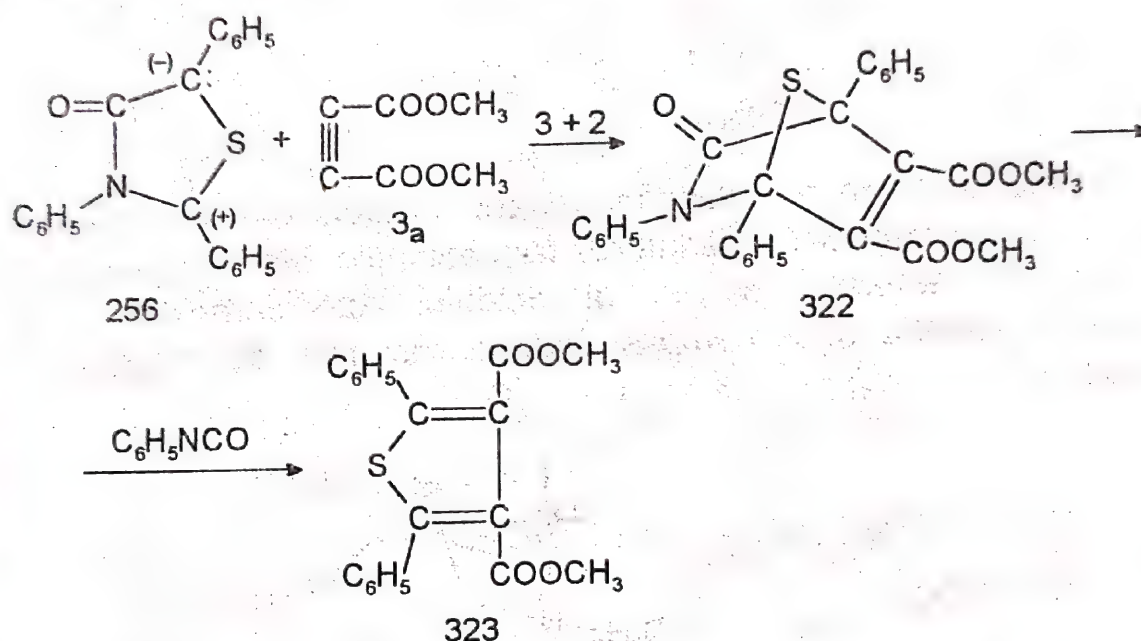
Cursul stereochemic al acestor reacții poate fi raționalizat în termenii teoriei orbitalilor moleculari care justifică apropierea „endo” a aldehydilor aromatici de dipolul 1,3 al tioizomünchnonei.

Un avantaj sintetic deosebit al tioizomünchnonelor față de izomünchnonele corespunzătoare îl constituie capacitatea primelor de a putea conduce la 2 compuși heterociclici diferiți dintr-un singur cicloadduct așa cum a observat K.T.Potts<sup>159</sup> în 1974: anhidro hidroxidul de 2,3-difenil-4-hidroxi-1,3-tiazoliu (319) reacționează cu esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3<sub>a</sub>) conducând la 2-piridona (321) via cicloadductul (320) din care s-a eliminat sulfură probabil datorită prezenței dublei legături care facilitează acest proces:

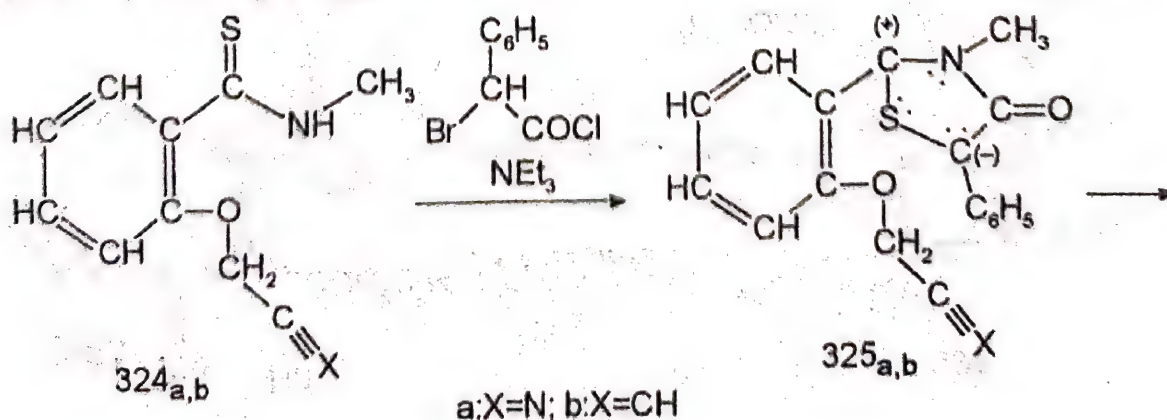


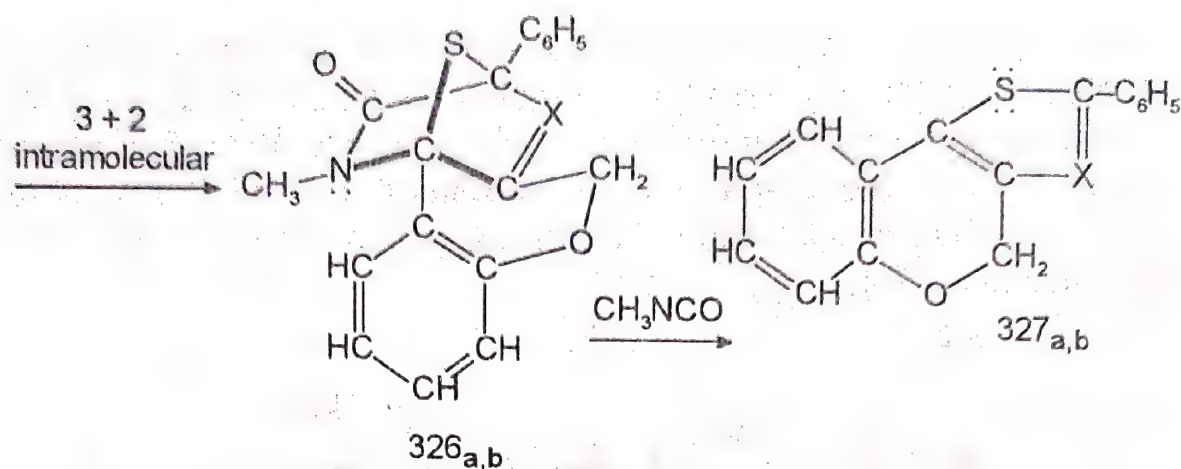


Aceiași autori au găsit o reacție deosebită de cea prezentată mai înainte când în structura tioizomünchnonei se află încă un substituent în poziția 5 ceea ce provoacă o ciclareversie de tip 1,3-dipolar eliminându-se fenilizocianat din cicloadductul de tip (320) sulfură rămânând în heterociclul aromatic care se obține, derivatul de tiofen tetrasubstituit (322):

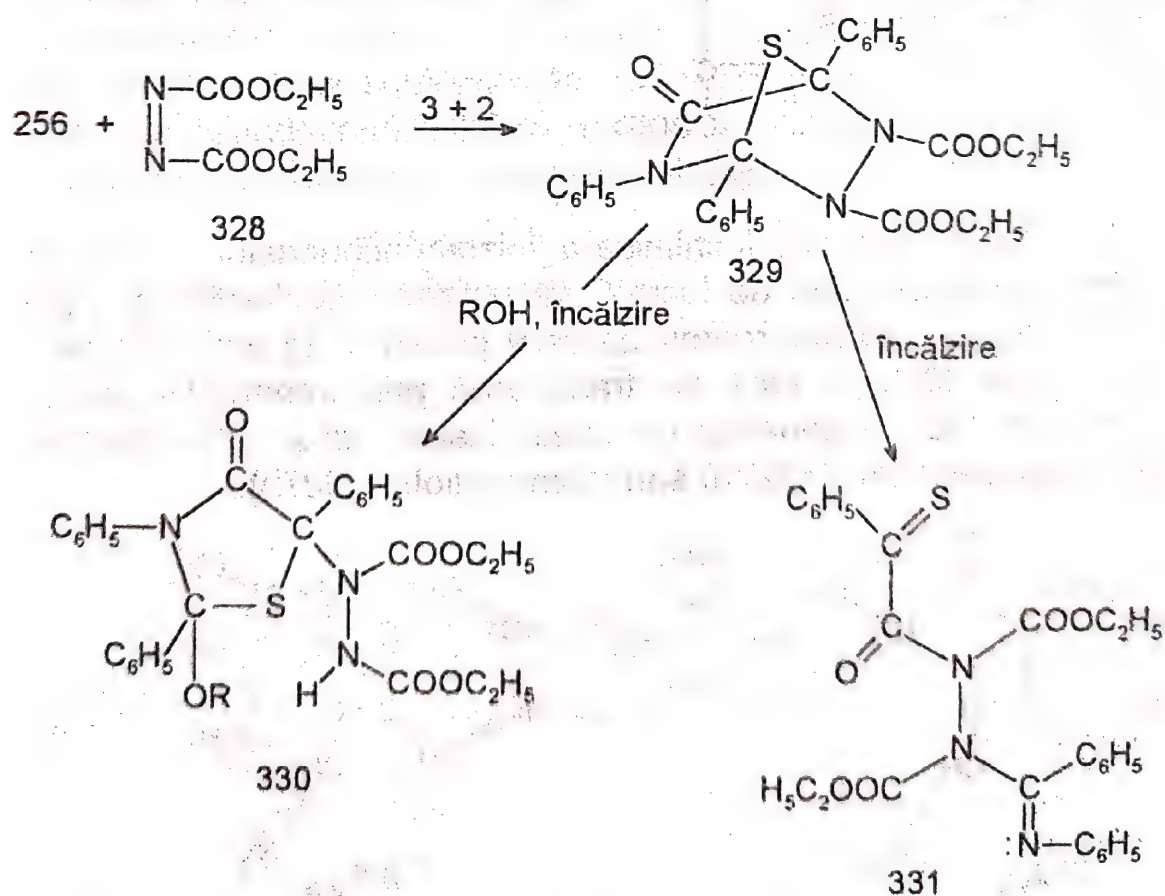


Extinderea comportării chimice a tioizomünchnonelor permite lui K.T.Potts și grupul său de lucru<sup>173</sup> să utilizeze dipolarofili cu triplă legătură homo- sau heteroatomică care preexistă în molecula tioamidei inițiale (324<sub>a,b</sub>), care se transformă prin intermediul tioizomünchnonei (325) – generată pe calea clasică – și a cicloadductului (326) în cromenotiazol (327a) sau cromenotiofen (327b):



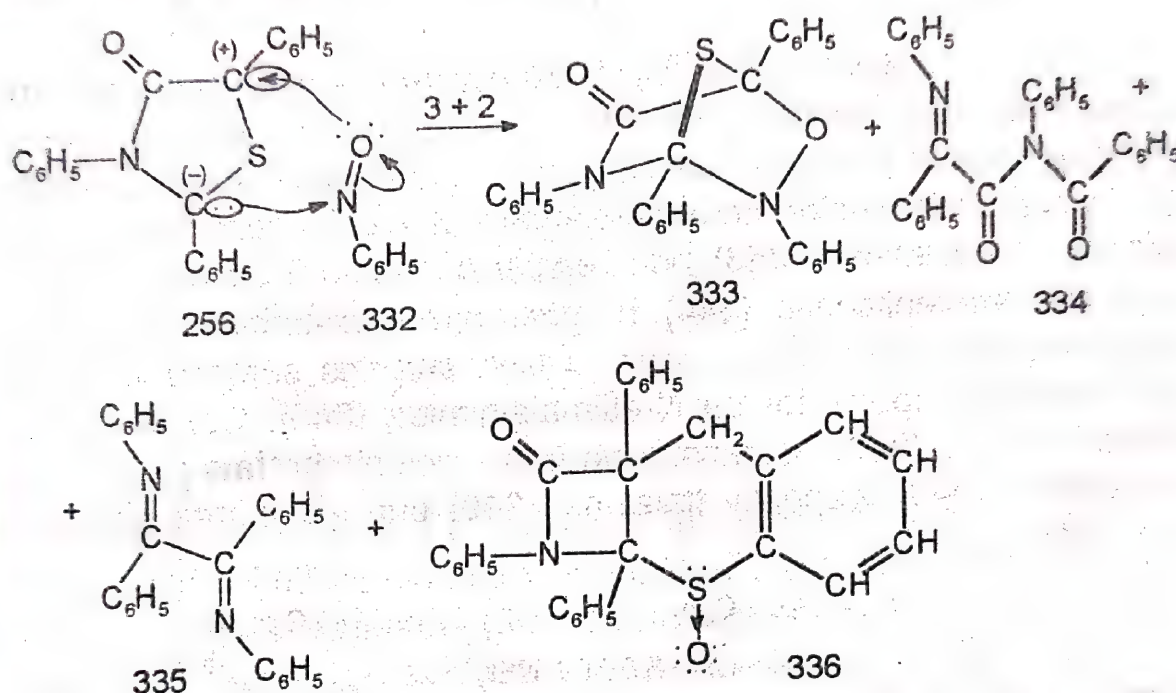


Aceste reacții se dovedesc interesante strategii pentru obținerea unor compuși heterociclici de interes farmacologic. Merită a prezenta și utilizarea esterului dietilic al acidului azodicarboxilic care înlesnește sinteza unor compuși heterociclici rari, de reactivitate deosebită:

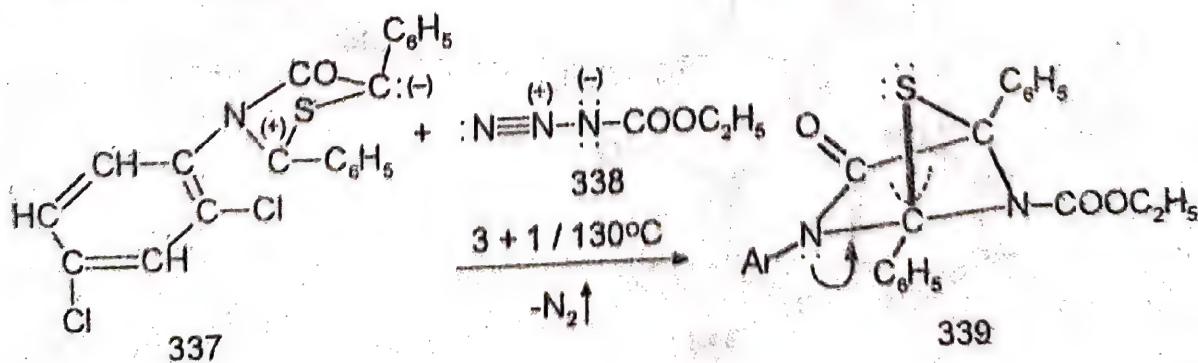


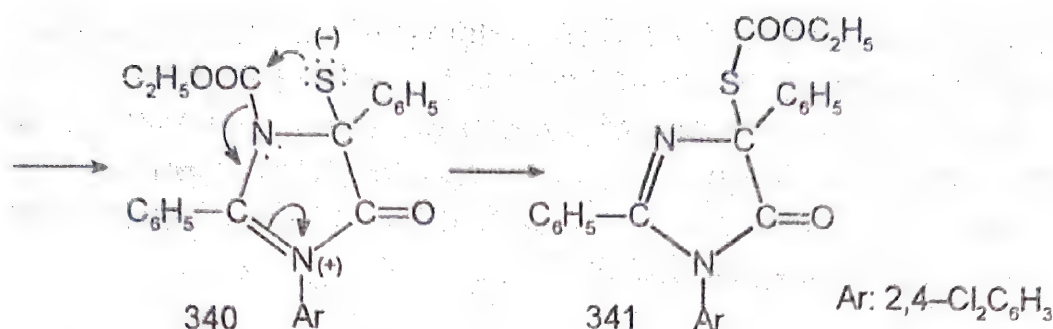


Reacția tioizomünchnonei (256) cu dipolarofili cu dublă legătură heteroatomică de tipul nitrozoderivaților, nitrozobenzenul (332) a fost realizată recent și s-a constatat că rezultă un amestec complicat de produși de reacție în care domină cicloadductul (333) în procent de 53% împreună cu 8% mono-bază Schiff (334), 2% bis-bază Schiff (335) și 5% compus policiclic (336)<sup>174</sup>:

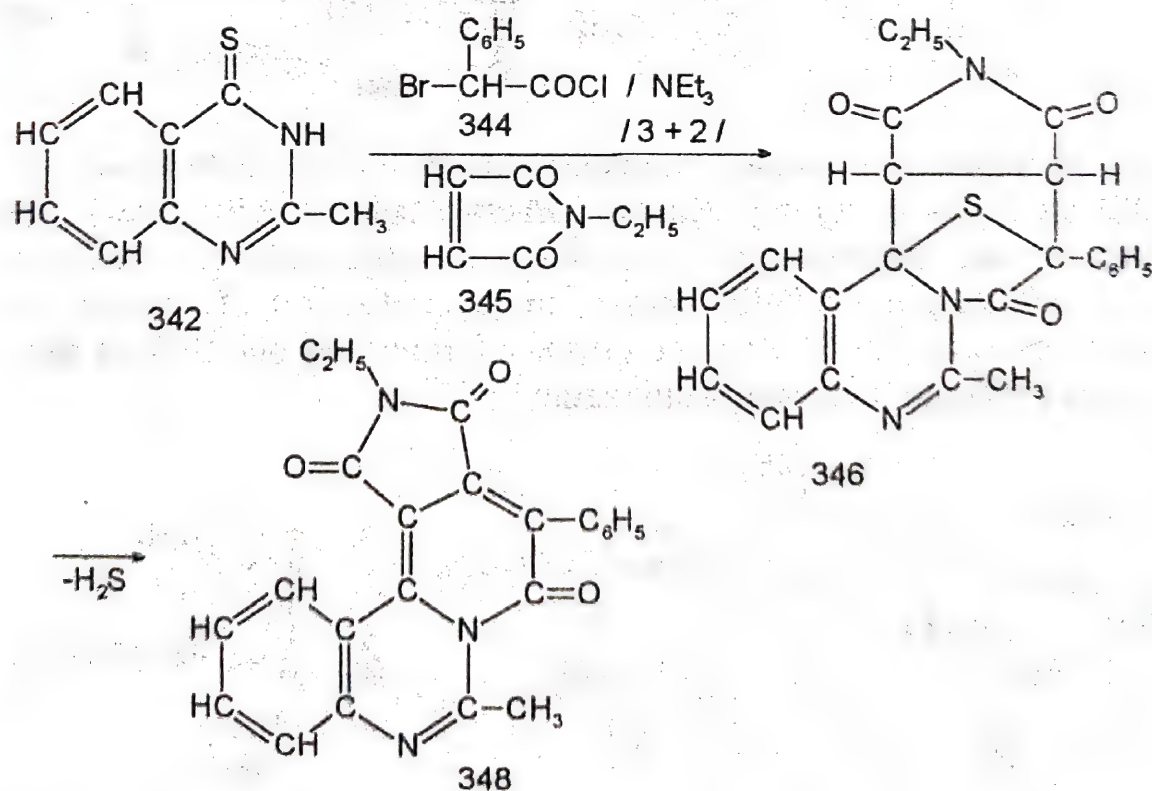


Un exemplu interesant de cicloadiție de tip 3+1 este descris în 1981 de T.Sheradsky și D.Zbaida<sup>175</sup> în care cicloadductul inițial (339) suferă o deciclizare și apoi o ciclizare de tipul redat mai jos prin intermediarul propus (340) spre a se raționaliza transformarea tioizomünchnonei (337) în reacție cu azidoformitul de etil (338) la temperatură ridicată în derivatul imidazolonic (341):

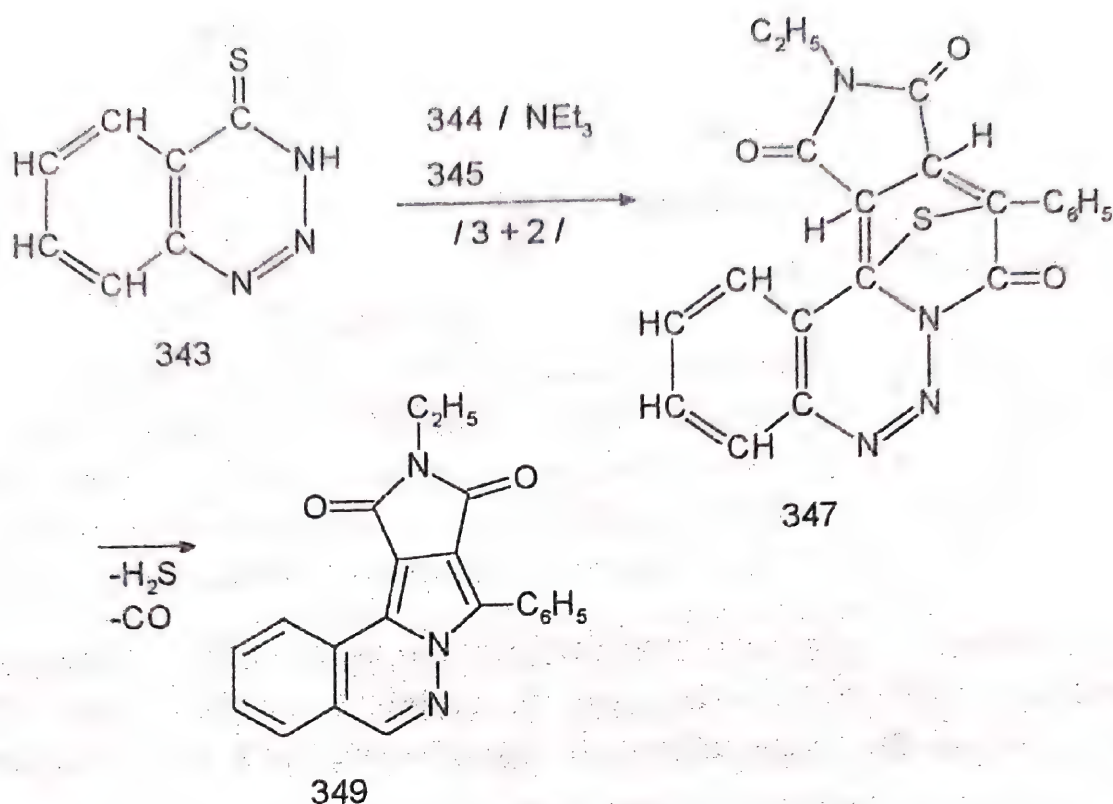




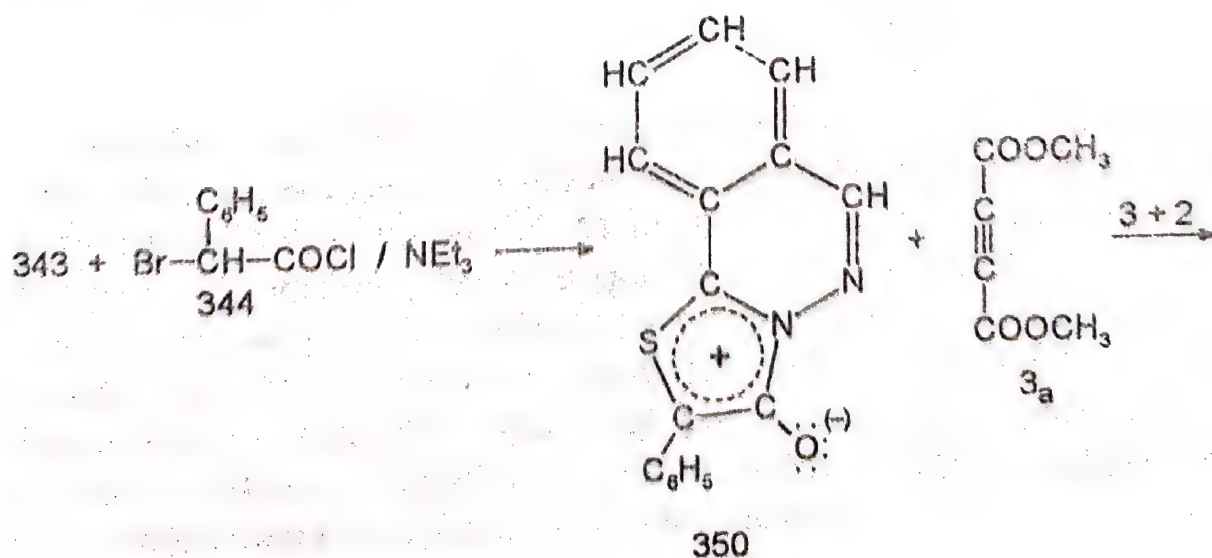
K.T.Potts și colaboratorii<sup>176</sup> inițiază o strategie importantă pentru sintetizarea unor compuși policiclici care constă în obținerea unor policicluri grefate pe nucleu de chinazolină sau ftalazină prin generarea tioizomünchnonelor corespunzătoare din chinazolină (342) respectiv ftalazină (343) prin reacția consacrată cu clorura acidului  $\alpha$ -bromofenilacetic (344) în prezența trietilaminei, compusul mezoionic neizolîndu-se ca atare ci fiind surprins sub forma ciclo-adductului corespunzător cu N-etilmaleinimida (345). Cei doi ciclo-adducți (346) și (347) se transformă în policiclurile grefate pe nucleul chinazolinei (348) respectiv ftalazinic (349) prin eliminarea hidrogenului sulfurat:

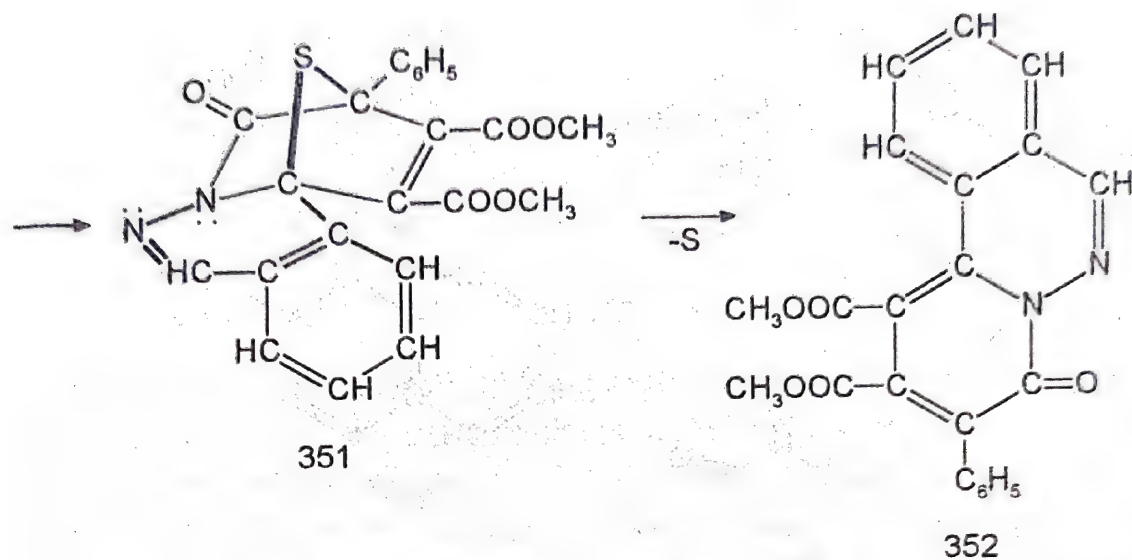






În aceeași lucrare<sup>176</sup> K.T.Potts și alții arată că prin reacția dintre anhidro hidroxidul 3-hidroxi-2-feniltiazolo/2,3-a/ftalaziniu (350) preparată din 1(2H)-ftalazintiona (343) cu randament de 91% reacționează cu esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic ( $3_a$ ) prin refluxare în xilen timp de 17 ore conducînd la diesterul (352): esterul dimetilic al acidului 4-ceto-3-fenil-4H-pirido/2,1-a/ftalazin-1,2-dicarboxilici (via cicloadductul 351):



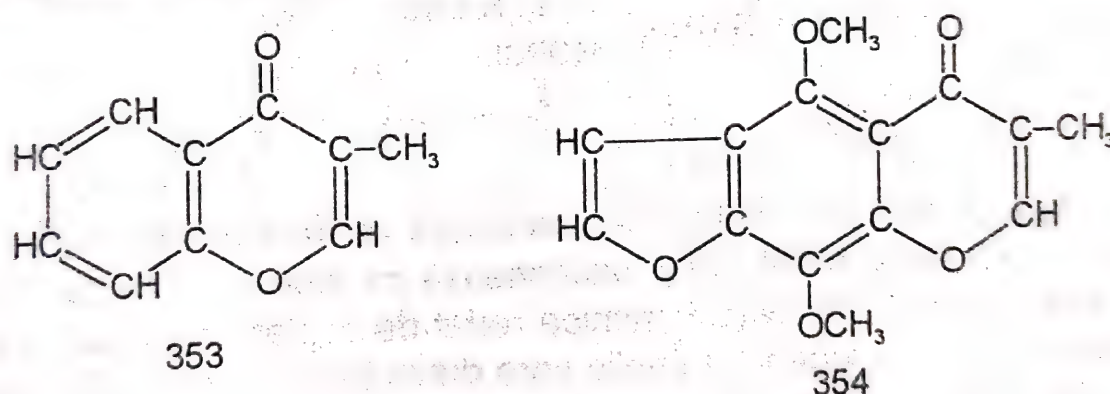


Tioizomünchnonele ca și izomünchnonele reprezintă o categorie de compuși mezoionici foarte ușor de sintetizat și de aceea pot constitui produși de mare interes în sinteza organică a produșilor policiclici.

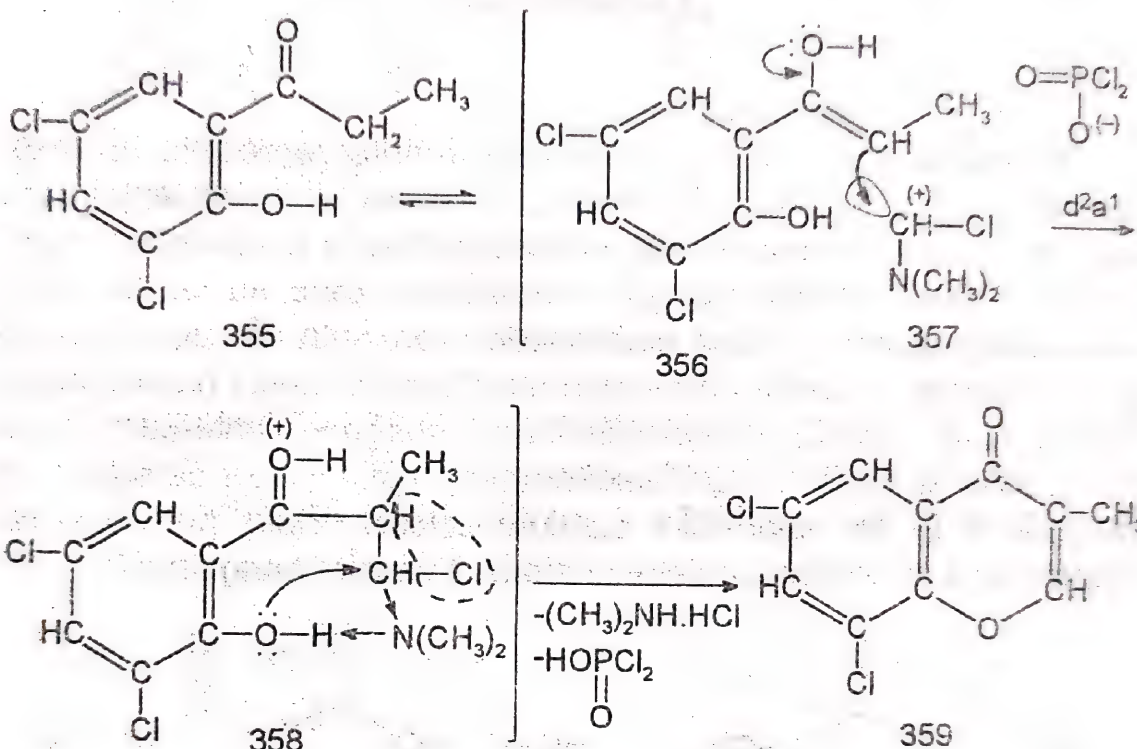
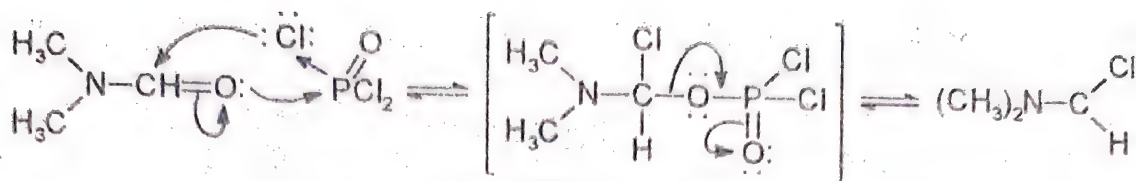


### III IAȘINONE

3-Metilcromona (353) sau *spasmocromona* reprezintă un medicament de sinteză indicat în tratamentul cronic al insuficienței coronariene întrucât relaxează musculatura netedă a coronarelor și prin aceasta îmbunătățește procesele metabolice care au loc la nivelul miocardului; acest compus heterociclic reprezintă din punct de vedere structural un derivat cromonic înrudit cu produsul natural kelina (354) care este principiul activ din *Amni visnaga* – plantă care crește în regiunea africană a Mării Mediterane, produs folosit cu succes în tratamentul bolilor aparatului cardio-vascular, urinar prin acțiunea spasmolitică asupra musculaturii netede a vaselor sanguine.



În ideea de a diversifica seria derivaților de 3-metilcromonă de tipul (353) noi am reușit să modificăm sinteza derivaților de cromonă care necesită condiții dificile de lucru: utilizarea sodiului metalic la temperatură ridicată pentru asigurarea ciclocondensării; folosind în acest sens reactivul Vilsmeier care constă dintr-un amestec de oxidul de fosfor și dimetilformamidă<sup>177</sup>, într-o reacție care se desfășoară într-o singură etapă „one pot reaction” se transformă 3', 5'-dicloro-2'-hidroxipropiofenona (355) în 6,8-dicloro-3-metilcromona (356) după mecanismul propus în continuare:



Reacția descrisă include interacțiunea dintre izomerul enolic al compusului inițial (356) care funcționează ca sinton donor de electroni în simbolul reactivității chimice redat de deplasarea electronilor neparticipanți ai oxigenului enolic spre dubla legătură C=C, deci sinton de tip  $d^2$ , și simbolul reactivității chimice (357) care redă caracterul acceptor de electroni al carbonului cloro-dimetilaminometil obținându-se intermediarul (358) în care se realizează ciclocondensarea menționată prin eliminarea dimetilaminei, a acidului clorhidric precum și a diclorurii acidului fosforic substanțe care sînt dizolvate în apă în ultima fază a procesului desfășurat în condiții extrem de blînde (răcire în baie de apă și gheață).

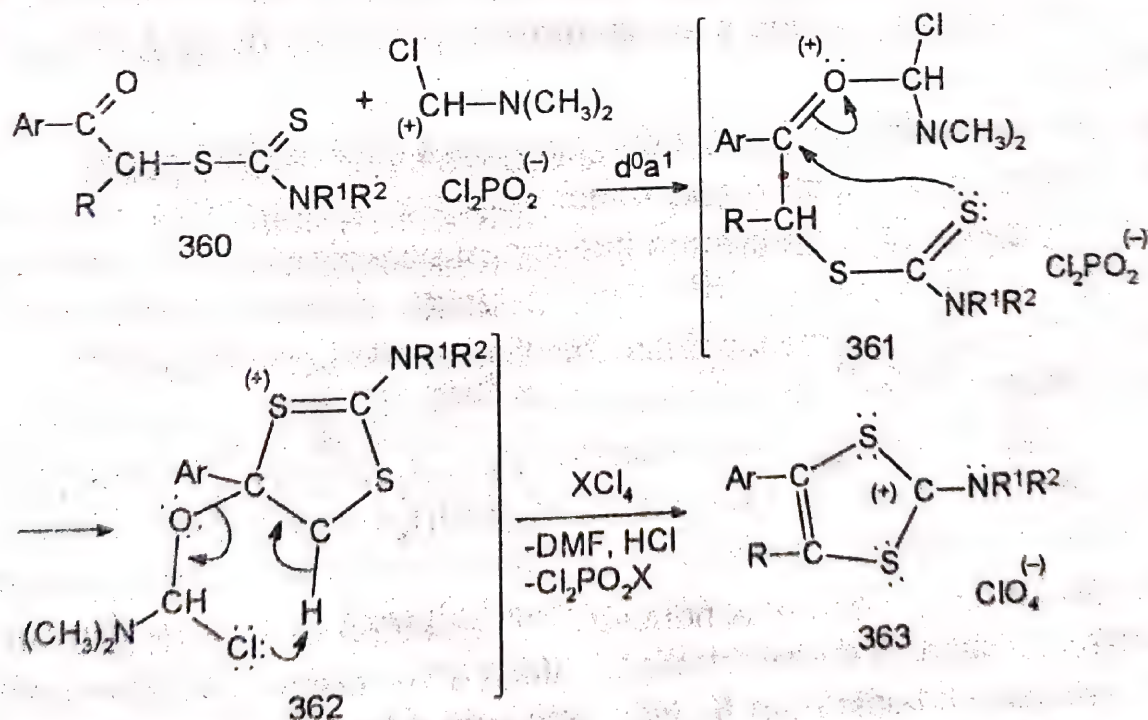
Datorită simplității reacției realizate s-a încercat o extindere a acestuia asupra unor N,N-dialchiliditiocarbamați de fenacil substituit (360) care reprezintă o modificare structurală a propiofenonei



anterioare (355) în sensul că în loc de gruparea metil în catena alifatică laterală există un rest de acid ditiocarbamic ușor de introdus prin reacția dintre bromurile de fenacil corespunzătoare și N,N-dialchilditiocarbamații de N,N-dialchilamoniu<sup>178</sup>; în cazul unei reușite, s-ar putea sintetiza derivați de cromonă care să posede în catena laterală în locul grupării metil (în poziția 3 a heterociclului) un rest al acidului ditiocarbamic, consacrat în calitate de compus biologic activ.

Încercarea de realizare a reacției a condus la un rezultat, la prima vedere neașteptat, dar la o analiză amănunțită se dovedește a fi o comportare normală a unor N,N-dialchilditiocarbamați de fenacil, așa cum în 1964 E.Campaigne și colaboratorii au descoperit<sup>179,180</sup> care, în mediu de acid sulfuric sau acid percloric se ciclizează în derivați de 1,3-ditioliu printr-o reacție explicată – în termenii unei „hard cyclization” de către Y.Ueno și M.Okawara<sup>181</sup>.

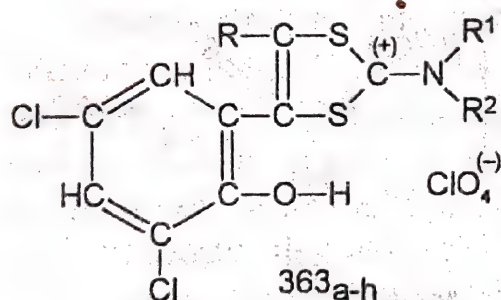
În acest sens remarcăm sinteza sărurilor de 1,3-ditioliu (363) sub forma percloraților respectivi care s-au obținut în acord cu mecanismul propus mai jos:



Interacțiunea de tip  $d^0a^1$  justifică concurența donoare a grupării carbonil față de tiocarbonil<sup>181</sup> aceasta este de fapt „hard” sau „tare”

din definiția ciclizării propuse de cercetătorii japonezi citați mai înainte conducând la intermediarul (361) în care are loc o nouă interacțiune de același tip  $d^0a^1$  de data aceasta donorul fiind gruparea tiocarbonil prin perechea de electroni neparticipanți ai sulfurii, iar acceptorul carbonul grupării carbonilice care poate fi imaginată ca sinton de tip acceptor  $a^1$  când simbolul reactivității chimice redă prin orbitalul vacant de la carbon capacitatea electrofilă a acestuia. În intermediarul propus (362) rezultat al heterociclizării provocate de interacțiunea sintonilor donor-acceptori denumiți mai sus  $d^0a^1$ , se realizează într-un proces electrociclic eliminarea acidului clorhidric și a dimetilforamidei precum și a restului anionic al acidului dicloro-fosforic conducând la percloratul de 1,3-ditioliu (363) cu randament foarte bun. Metoda de sinteză a noilor săruri de 1,3-ditioliu are avantajul obținerii unor compuși organici de interes biologic în condiții extrem de simple, nu se solicită încălzirea amestecului de reacție ca în cazul metodei Campaigne de sinteză a sărurilor de 1,3-ditioliu<sup>179,180</sup>, modul de lucru este convenabil, lucrându-se la temperatura camerei.

Prin această metodă s-au sintetizat 8 perclorați de tipul (363<sub>a-h</sub>) în care:



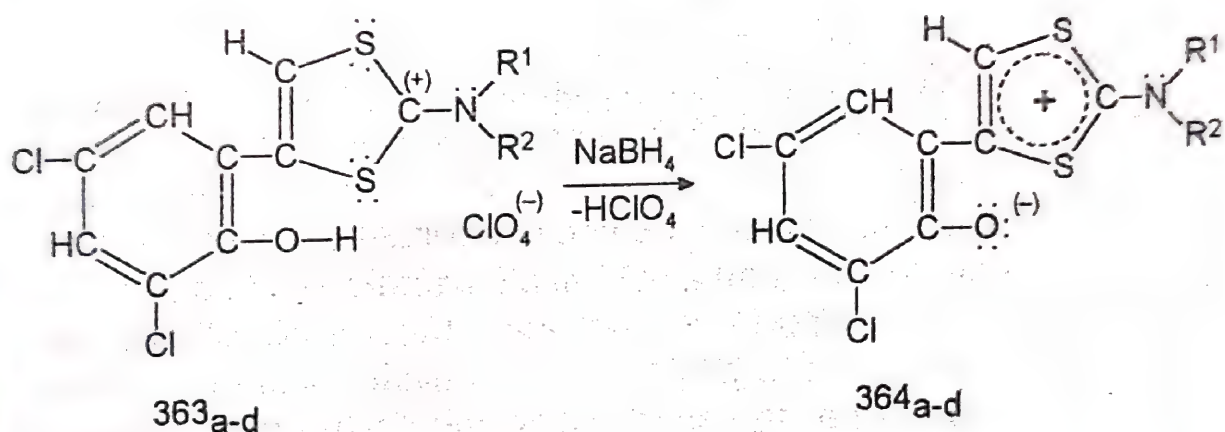
Ar=2(OH)-3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; R=CH<sub>3</sub> sau H

- a: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>; R=H
- b: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R=H
- c: R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R=H
- d: R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R=H
- e: R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>
- f: R=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>
- g: R=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>
- h: R=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

De la descoperirea conductibilității electrice a complexului cu transfer de sarcină dintre tetratiafulvenă TTF (donorul de electroni) și tetracianochinodimetan TCNQ (acceptorul de electroni) și introducerea conceptului de „metal organic” pentru acest complex de către J.Ferraris și colaboratorii în 1973<sup>182</sup> interesul pentru sinteza



derivaților de tetratiafulvalenă a cunoscut o mare dezvoltare, în special pentru a realiza sinteza precursor tetratiafulvanelei s-au publicat numeroase studii<sup>183-185</sup> care au la bază sărurile de 1,3-ditioliu. Încercînd o reducere cu borohidruă de sodiu a compuşilor (363) (186, 187), noi am obținut o nouă clasă de compuși mezoionici conținînd sulf în heterociclu (364<sub>a-d</sub>) printr-o eliminare a acidului percloric, compuși pe care i-am denumit *IAȘINONE* prin analogie cu sidnonele și münchnonele prezentate mai înainte:

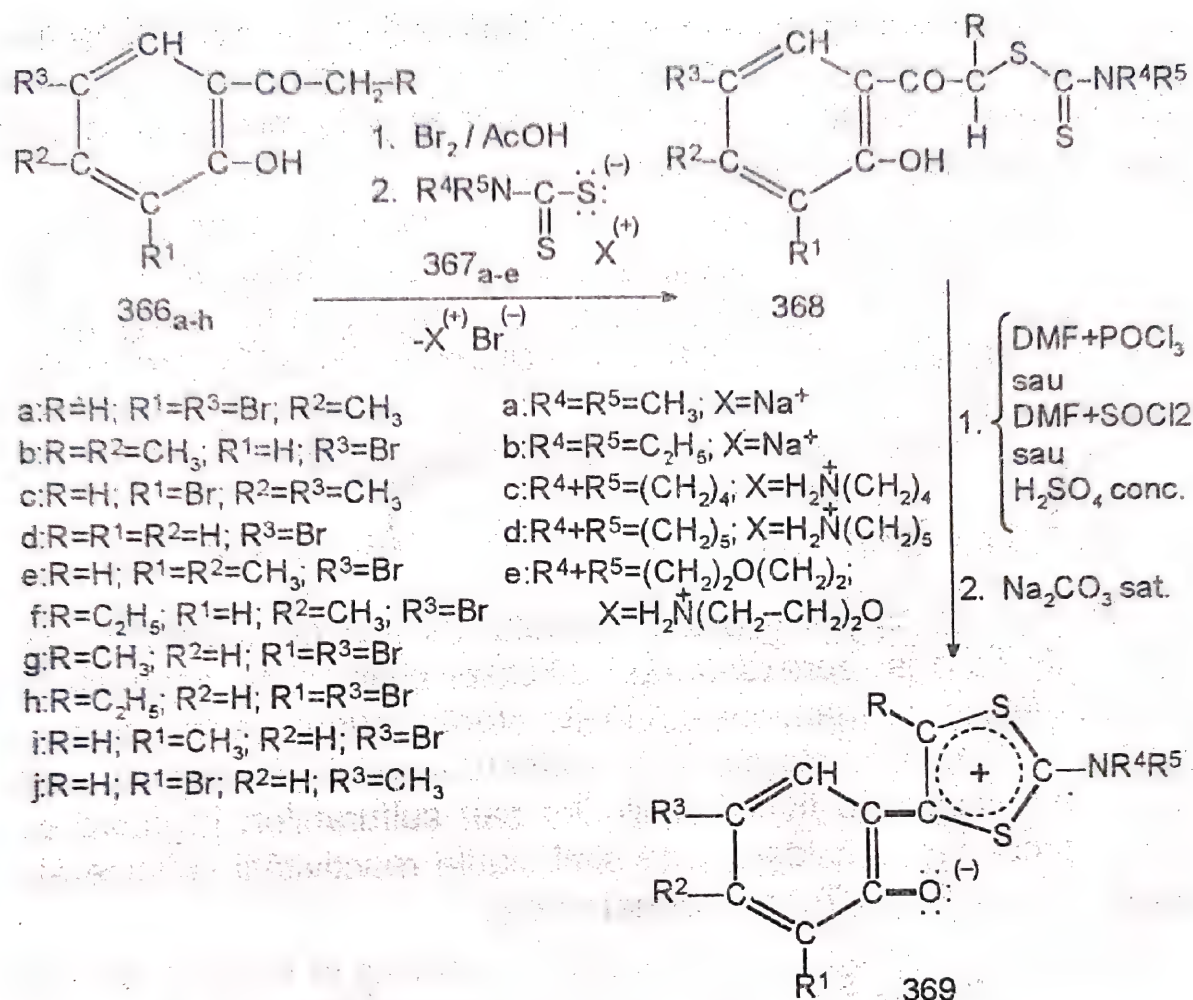


Cele 4 *IAȘINONE* se prezintă sub formă de solide cristalizate de culoare galbenă cu puncte de topire peste 200°C greu solubile în solvenți obișnuiți, solubile în solvenți aprotici dipolari cum ar fi dimetilformamida și dimetilsulfoxidul.

Printr-un procedeu simplificat, care constă în reacția de ciclocondensare a N,N-dialchiliditiocarbamaților de fenacil polisubstituit atât în ciclul benzenic cît și în catena laterală alifatică de tipul (363) realizat prin dizolvare în DMF la temperatura camerei apoi, sub agitare viguroasă, se adaugă lent clorură de tionil temperatura mediului omogen de reacție ajungînd la circa 40°C, se lasă timp de 24 ore la temperatura camerei, se diluează cu un volum dublu de apă, se filtrează iar soluția acidă se neutralizează cu o soluție saturată de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> obținîndu-se iașinonele corespunzătoare cu randamente care dovedesc avantajul evitării fazei de separare a sării de 1,3-ditioliu; acestea variază de la 78 la 95%<sup>187</sup>:



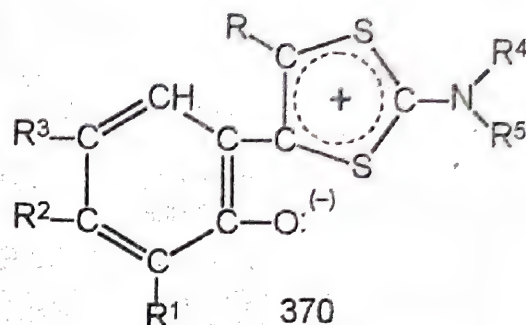
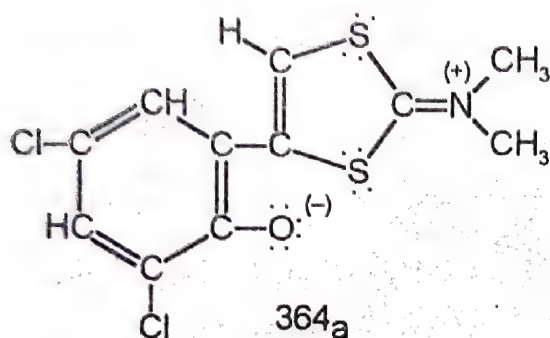




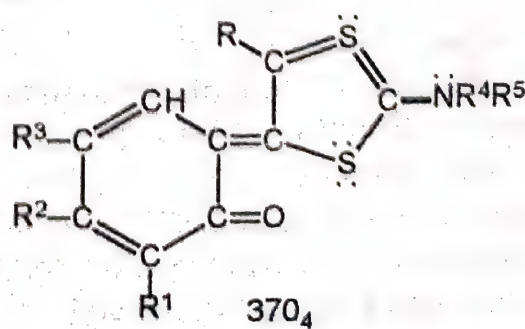
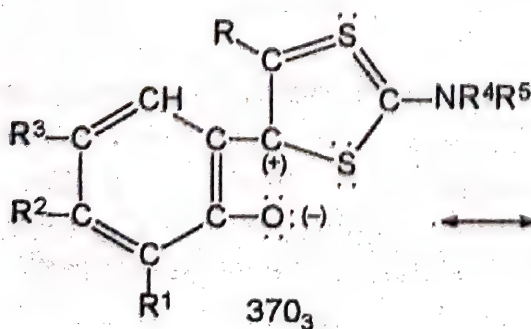
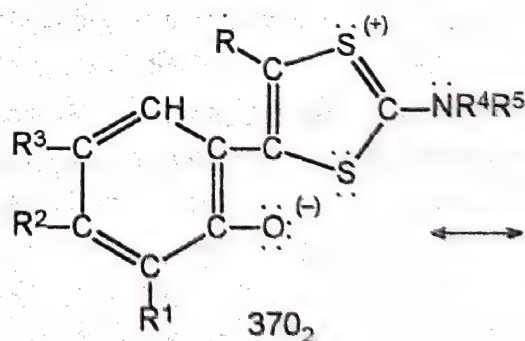
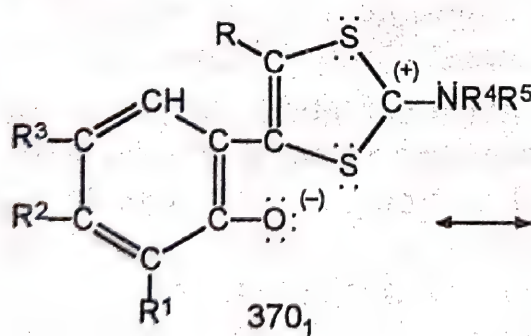
Sinteza iașinonelor (369) reprezintă o contribuție la diversificarea compușilor mezoionici organici care conțin doar sulf în heterociclu; prezența acestor elemente: sulf și halogen (clor sau brom) conferă produșilor sintetizați interesante proprietăți biologice așa cum vom vedea în continuare. Preocupările noastre recente vizează sinteza compușilor de același tip care să posede în nucleul aromatic atomi de iod și chiar fluor avînd în vedere potențarea activităților biologice prevăzute.

Caracterizarea fizico-chimică a iașinonelor permite a specifica faptul că atomul de hidrogen din poziția 5 a iașinonelor (364acc) în spectrul de rezonanță magnetică nucleară înregistrat în DMSO- $d_6$  posedă o deplasare chimică caracteristică hidrogenului aromatic, ceea ce conferă sistemului caracter aromatic chiar la heterociclul care conține doi atomi de sulf.

Structura electronică a iașinonelor poate fi redată cel mai aproximativ de mezomerul (370) din care se observă o delocalizare a electronilor neparticipanți ai atomilor de sulf și o localizare a sarcinii negative la atomul de oxigen exociclic

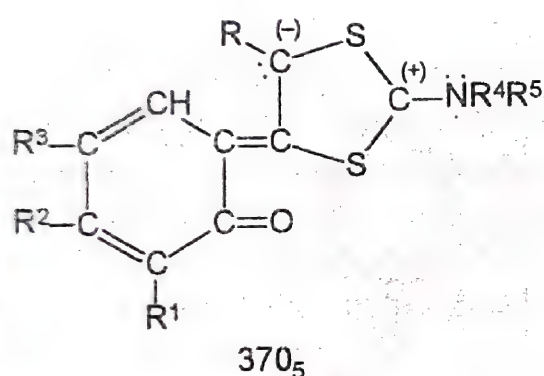


În legătură cu posibilitatea atomului de sulf de a contribui cu orbitalii de tip d la reprezentarea legăturilor chimice din compuși în care se găsesc, se menționează în literatură propuneri pentru scrierea legăturilor chimice cu starea tetracovalentă a sulfurului ca simboluri ale reactivității chimice a tiocarbonilurilor sau sulfuranilor; în acord cu aceste propuneri considerăm că simbolurile reactivității chimice ale iașinonelor de tipul (370) sînt următoarele:



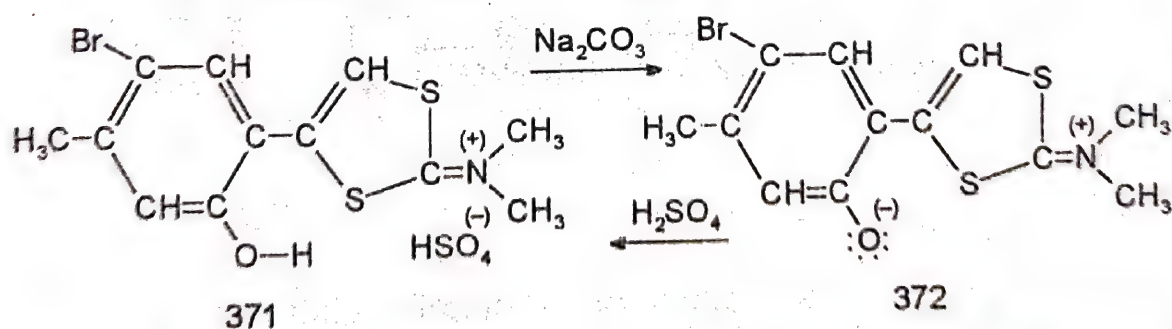


Contribuția structurii 370<sub>4</sub> contrazice definiția clasică a compuşilor mezoionici după care structura unui asemenea compus nu poate fi redată în mod *satisfăcător* prin structuri clasice (legături covalente simple, duble, triple chiar); această structură canonică implică și un anumit caracter de orto-chinometan pentru nucleul benzenic care poate explica oarecum culoarea galbenă aurie-oranj. Participarea la rezonanța moleculei iaşinonei (370) a structurii canonice, limită (370<sub>5</sub>) poate justifica și caracterul de 1,3-dipol a iaşinonei pe care în prezent sperăm să-l surprindem sub forma cicloadducțiilor cu dipolarofili diferiți; deocamdată rezultatele nu sînt finalizate:



Reactivitatea chimică a iaşinonelor de tip (364) respectiv (370) a fost evidențiată prin transformarea în sărurile de 1,3-ditioliu corespunzătoare: bisulfat, clorură, bromură. Reacția este un model de transformare în funcție de pH a iaşinonei în sare de ditioliu și invers; din acest motiv socotim că aceste combinații pot fi utilizate în

chimia analitică în calitate de indicatori acido-bazici. Iată un exemplu de interconversie între un bisulfat de 1,3-ditioliu și iaşinonă:

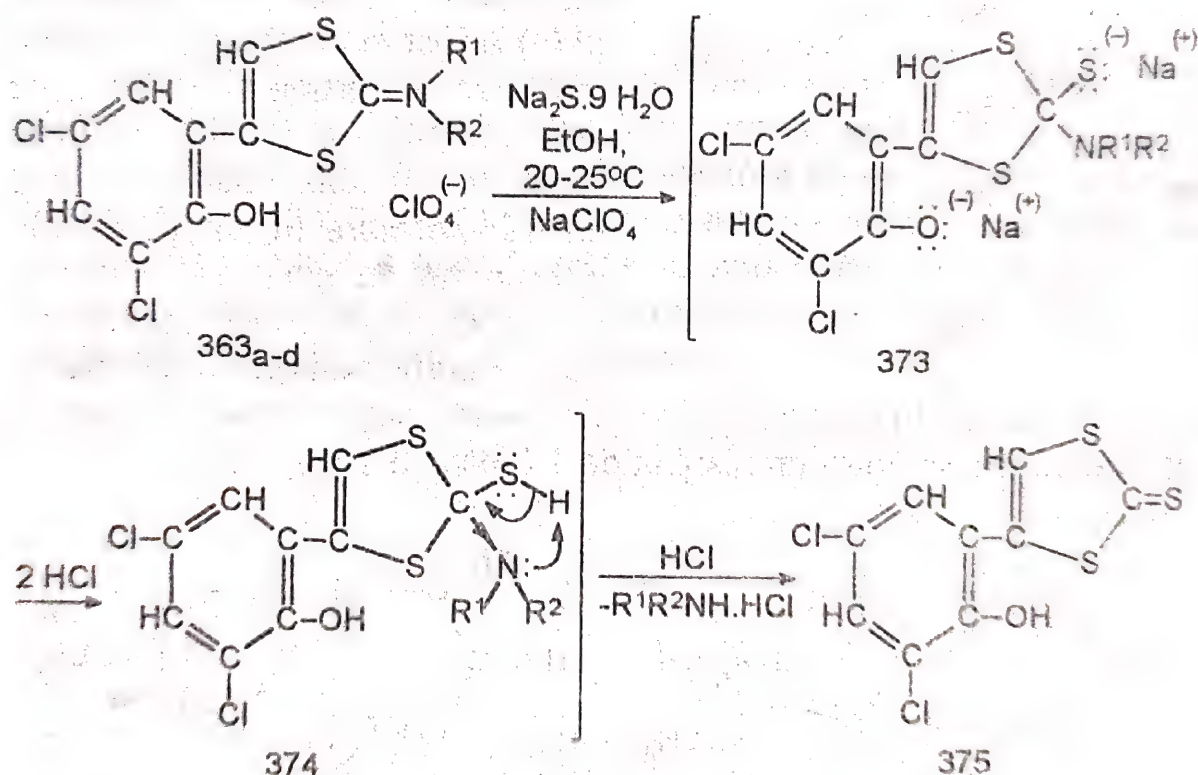


bisulfat de /4-(5-bromo-2-hidroxi-4-metilfenil)-1,3-ditiol-2-iliden/ dimetilamoniu sau  
bisulfat de 2-dimetilamino-4-(5-bromo-2-hidroxi-4-metilfenil)-1,3-ditioliu  
**SULFATUL IAŞINONEI 941**

anhidroxidul de 4-(5-bromo-2-hidroxi-4-metilfenil)-1,3-ditiol-2-iliden/ dimetilamoniu  
**IAŞINONA 941**

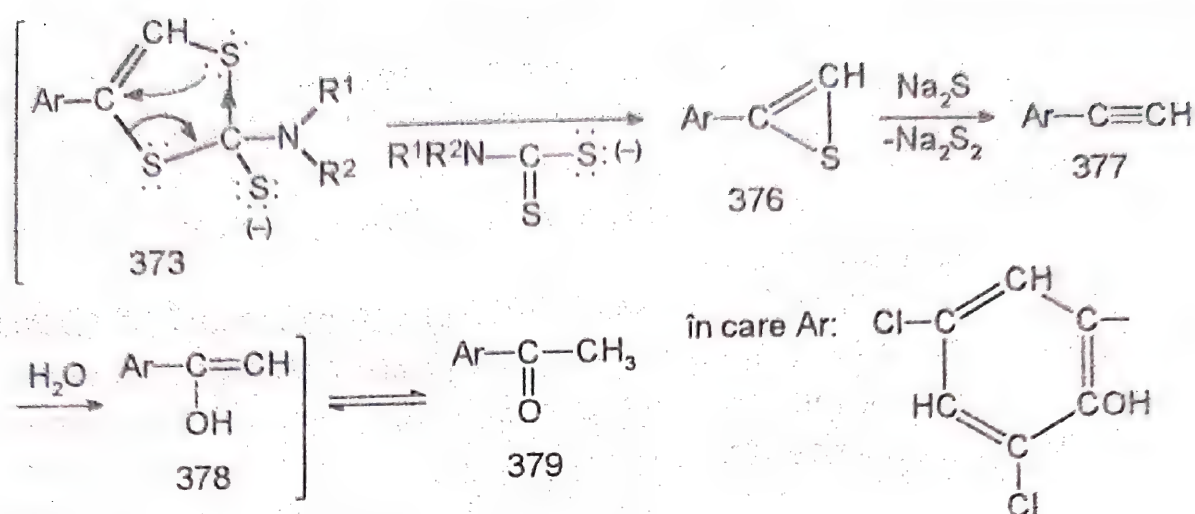
Denumirile greoaie pentru cele două combinații propunem să le înlocuim cu cele subliniate care sînt mult mai comode și care, repet, sînt acordate în onoarea orașului nostru, IAȘI, în care au fost sintetizate.

O reacție care a fost realizată de noi a fost acțiunea sulfurii de sodiu asupra percloraților (363<sub>a-d</sub>) care conduce în soluție alcoolică la temperatura camerei în decurs de o oră, sub agitare viguroasă la o soluție roșie; se diluează cu un volum dublu de apă, se filtrează de eventuale impurități și se acidulează cu HCl concentrat obținîndu-se tritona (375) într-o reacție care este raționalizată în schema de mai jos, via (373) și (374):



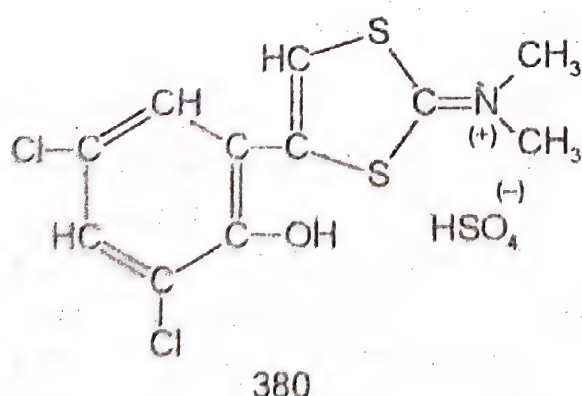
O comportare interesantă am constatat-o cînd reacția de mai sus a fost realizată în condiții mai energice de temperatură și anume la refluxarea alcoolului etilic cînd, la acidulare, rezultă un compus care în mod surprinzător nu conține sulf în moleculă. Produsul rezultat, același fiind în toate cazurile de sare 363<sub>a-d</sub>, s-a dovedit a fi 3' și 5'-dicloro-2'-hidroxiacetofenone (379) după un mecanism pe care l-am propus în 1986<sup>192</sup>:





După consultarea literaturii de specialitate constatăm că acesta reprezintă primul exemplu de desulfurare a sărurilor de 1,3-ditoliu de către sulfura de sodiu datorită, cel mai probabil faptului că aceasta are capacitatea de a se transforma în polisulfură de sodiu. Studiile arată că reacția poate fi utilizată cu succes și în cazul sărurilor de ditoliu substituie în poziția 5 când se obțin alchil-fenilcetonele corespunzătoare<sup>192</sup>.

Datărită solubilității parțiale în apă a bisulfatului de 2-dimetil-amino-4-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-1,3-ditoliu (380) s-a determinat, în soluție apoasă de concentrație 5%, activitatea antimicrobiană asupra unui număr de 5 tulpini de microorganisme:

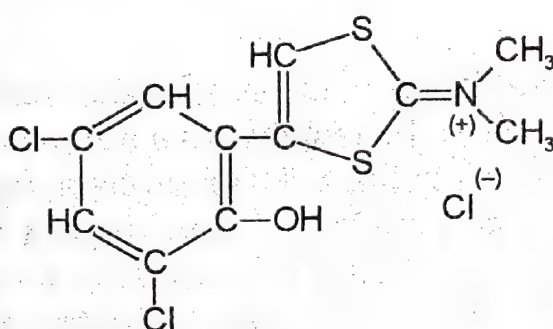


Determinările efectuate prin metoda difuziometrică cu cilindri din oțel inoxidabil iar ca mediu de cultură s-a folosit gela simplă și mediul Sabouraud pentru *Candida albicans*. Citirea rezultatelor s-a făcut după 48 ore de incubare în termostat la temperatura de +37°C constatându-se valori în mm de inhibiție

a creșterii următoarelor microorganisme (valorile se dau în paranteză): *Stafilococ auriu* Oxford (20 mm), *Echerichia coli* (25 mm), *sarcina lutea* (30 mm), *bacilul subtilis* (23 mm), *candida albicans* (28

mm). Se constată din datele prezentate mai sus și expuse în brevetul obținut în anul 1986<sup>188</sup> că acest compus poate fi utilizat ca dezinfectant, antiseptic chimioterapic conservant pentru alimente și medicamente, substanța fiind activă în mod remarcabil atât asupra bacteriilor sporulate și nesporulate gram-pozitive și gram-negative cât și asupra candidiei albicans.

Clorura de 2-dimetilamino-4-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-1,3-ditoliu (381) s-a dovedit în testările farmacologice realizate în același an 1986<sup>186</sup> a fi un compus activ asupra aparatului respirator și cardiovascular la câine de experiență.



381

Sîntem convinși că testările farmacologice care se realizează în prezent vor aduce noi date încurajatoare privind activitatea biologică a derivaților iașinonelor sintetizate în laboratorul nostru.



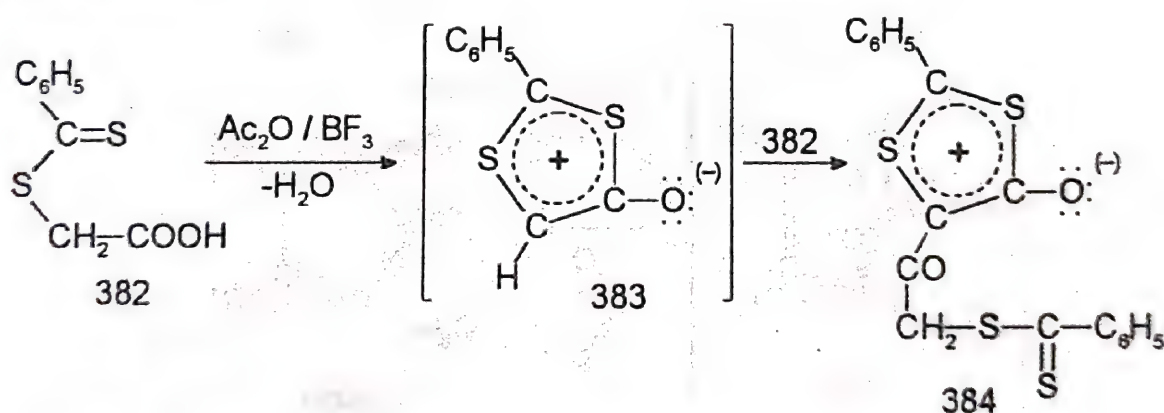
## IV

## ALȚI COMPUȘI MEZOIONICI CONȚINÎND SULF

## IV.1. 1,3-ditiol-4-one mezoionice

## (anhidro hidroxizi de 4-hidroxi-1,3-ditiollu)

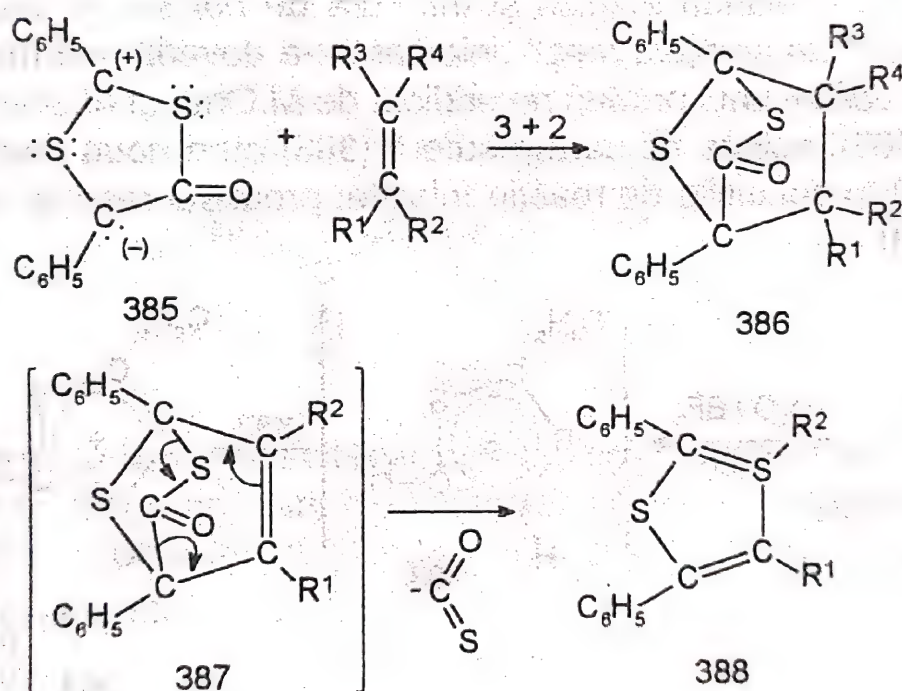
Prin deshidratarea acidului tiobenzoiltioglicolic (382) cu un amestec de anhidridă acetică și triflorură de bor s-a obținut pentru prima dată<sup>193</sup> un compus mezoionic care s-a dovedit mai târziu<sup>194</sup> a fi produs al acilării unui produs revendicat de M.Ohta și M.Sugiyama în 1965<sup>193</sup> (383), acilare pe care o suferă (383) cu o nouă moleculă de acid (382) în condițiile de reacție folosite; produsul reacției discutate este (384):



Se revine să arătăm că o contribuție decisivă în acest sens, pentru a se sintetiza compusul (383), nesubstituit în poziția 5 a heterociclului ditiolic, a adus-o profesorul H.Gotthardt și școala sa<sup>195</sup> care, din 1986 a publicat numeroase lucrări în domeniul compușilor mezoionici conținând sulf, oxigen în heterociclu. Heterociclocondensarea acidului (382) cu amestec de anhidridă acetică și trietilamină la 0-10°C conduce la produsul (383) ca un solid cu p.t.113-115°C, compus care este sensibil la umiditate. H.Gotthardt și H.Christi<sup>195</sup> prepară compusul mezoionic care are în poziția 5 un rest fenil (385)

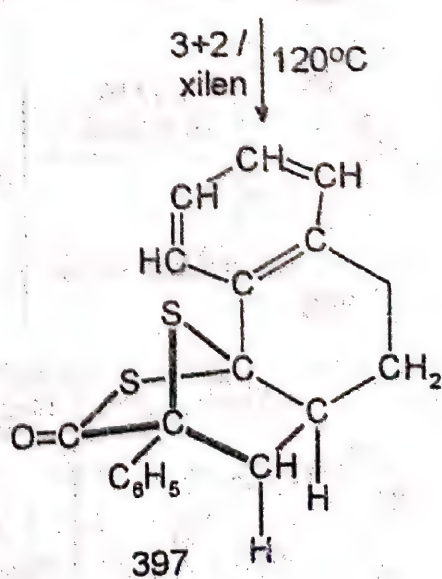
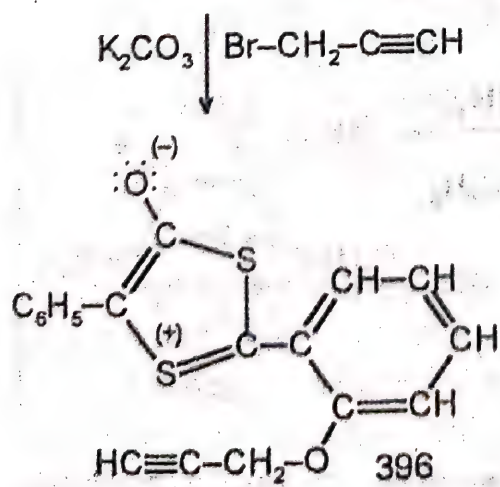
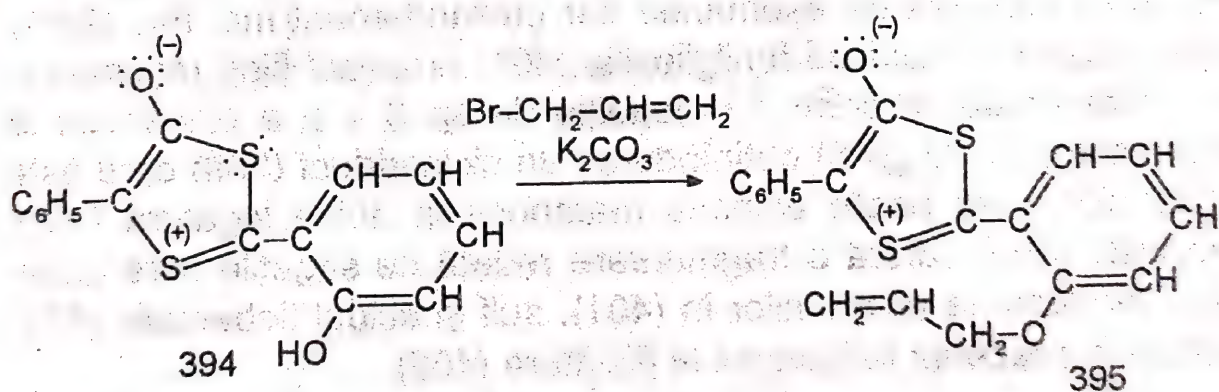
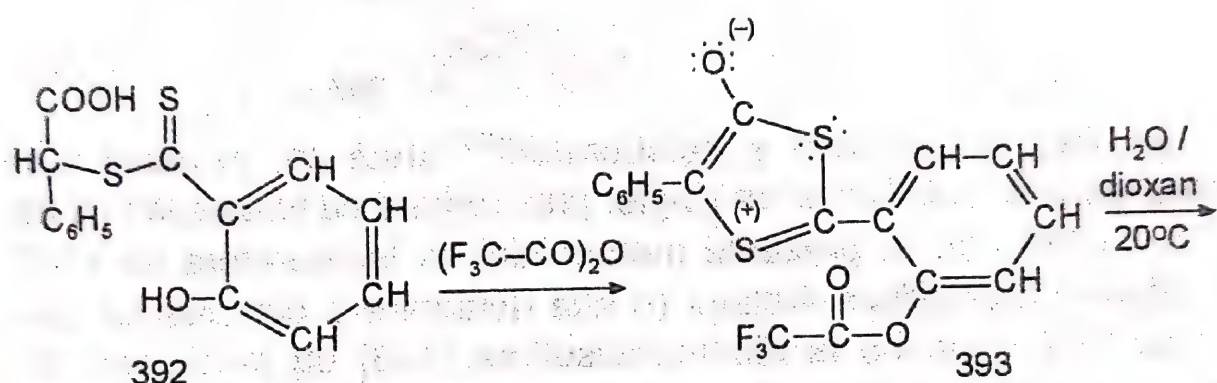
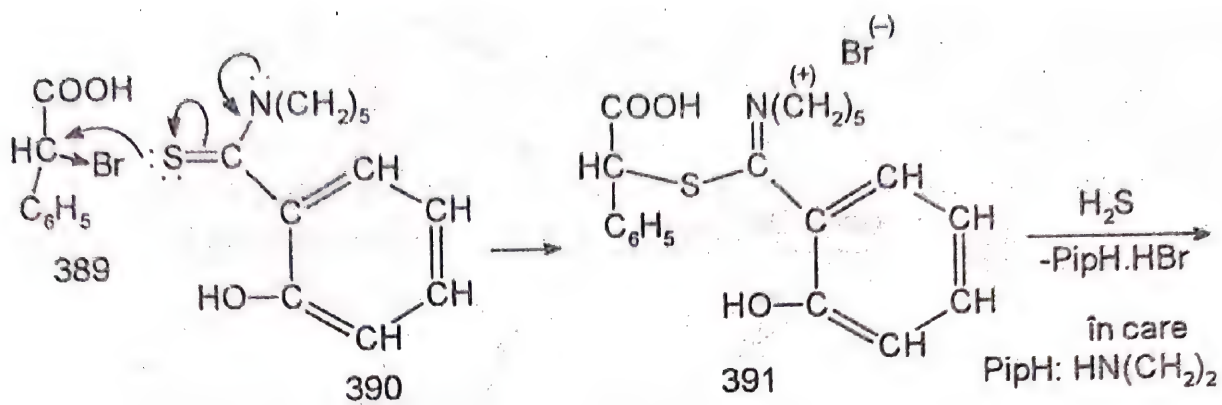
care este un solid cu p.t.150-151°C sub forma unor ace de culoare violet închis cu moment de dipol de 4,96 D, ceea ce este în acord cu valorile obținute în alte cazuri de compuși mezoionici.

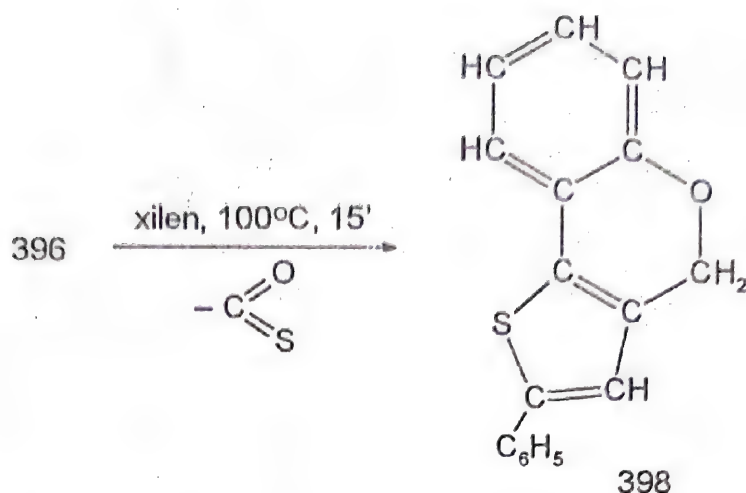
Produsul (385) s-a dovedit în dipol 1,3 reactiv față de dipolarofili cu dublă legătură cum sînt: alchene simple, ciclopentena, norbornen, norbornadienă, esteri dimetilici ai acidului maleic și fumaric, cinamatul de metil, dibenzoilene, N-fenilmaleinimida și acenaftenul; s-au izolat cu randament bun cicloadducții corespunzătoare (386) în timp ce folosind dipolarofili cu triplă legătură intermediarii respectivi suferă, fără a fi izolați, o cicloneversie eliminîndu-se COS conducînd la derivații de tiofen (388) via (387):



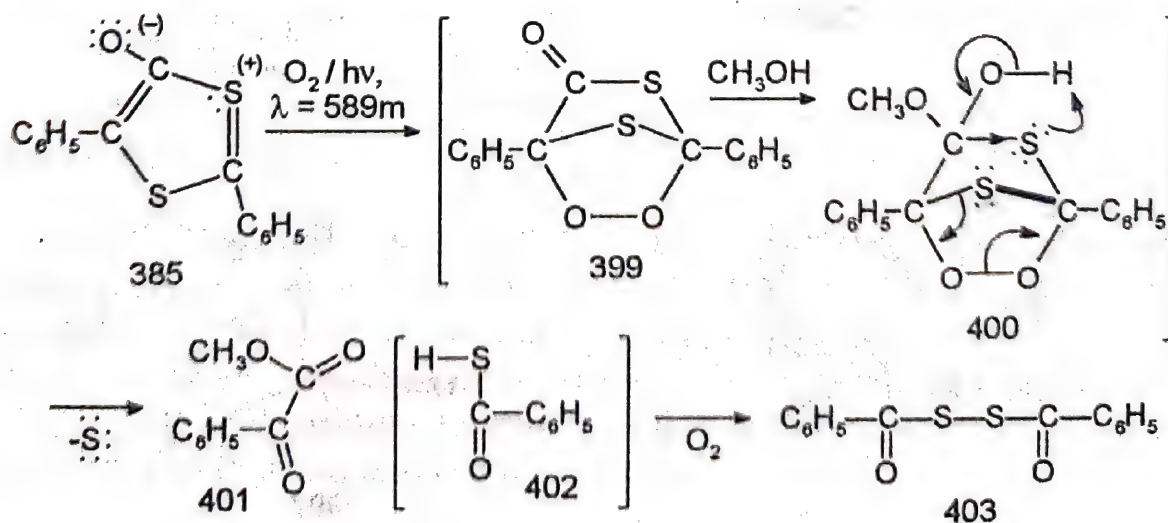
În 1981, H.Gotthardt și O.M.Huss<sup>196</sup> sintetizează 2 compuși mezoionici din această clasă (395) și (396) care, posedînd dipolarofilul în aceeași moleculă a compusului mezoionic reacționează ca în schema de mai sus, cel cu dublă legătură conduce cu randament de 90% la cicloadductul corespunzător unei cicloadiții 1,3-dipolare intramoleculare (397) iar cel cu restul propargilic în moleculă (396) conduce prin eliminarea oxisulfurii de carbon la derivatul policiclic de tiofen (398) probabil prin intermediar de tipul (387). Autorii au realizat sintezele de mai sus după reacții:





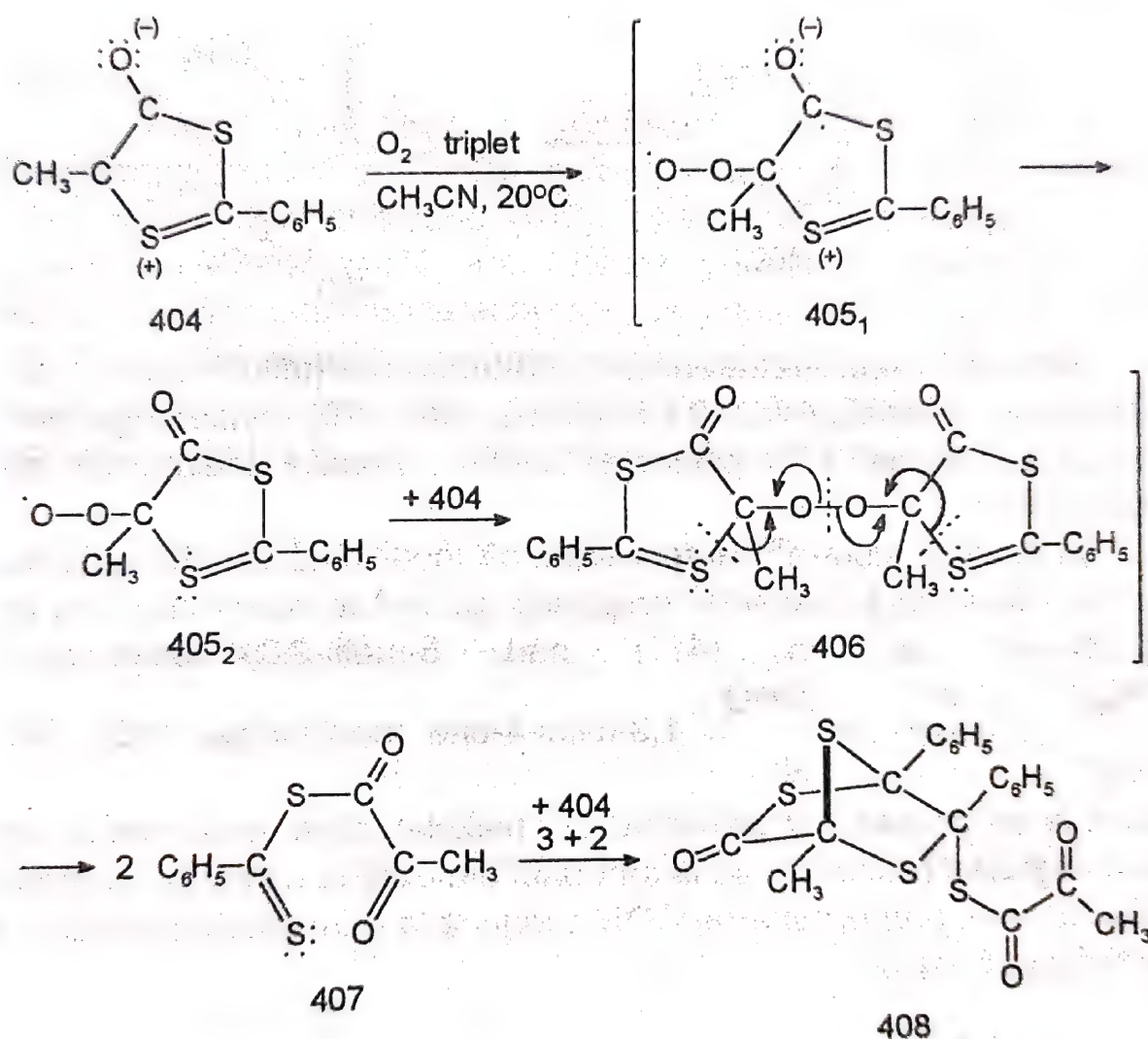


În 1981, H. Gotthardt și colaboratorii<sup>197</sup> arată că, oxigenul molecular generat sub formă de singlet prin iradiere cu lumina lămpii de sodiu ( $\lambda=589\text{ nm}$ ) în prezență metanolului, la temperatura de  $10^{\circ}\text{C}$  2,5-difenil-1,3-ditiolilium-4-olatul (o altă denumire a compusului mezoionic 385) conduce la dibenzoildisulfura (403) cu randament de 99% și se izolează de asemenea dar cu randament mai mic (28%) esterul metilic al acidului fenilgloxilix (401) procesul fiind raționalizat ca desfășurându-se printr-o cicloadiție de tip  $3 + 2$  a oxigenului la dipolul compusului (385) obținându-se un cicloadduct (399) care este o tiazonidă care poate adăuna metanolul la dubla legătură  $\text{C}=\text{O}$ ; compusul (400) suferă o fragmentare redată de săgețile care sugerează deplasarea electronilor în (401), sulf și acidul tiobenzoic (402) oxidabil în prezența oxigenului la disulfura (403):





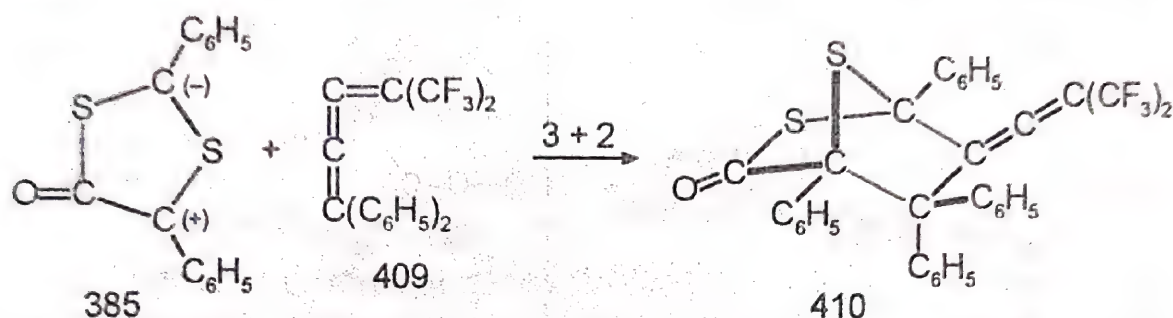
În aceeași lucrare autorii remarcă o comportare neobișnuită cu 2-fenil-5-metil-1,3-ditioliliu-4-olatul (404) care, după barbotarea oxigenului timp de 1,5 ore în soluția compusului mezoionic de mai sus în acetonitril conduce cu randament de 45% la un produs (408) în urma unui proces care implică în ultima fază.



Structura neașteptată a cicloadductului (408) a fost dovedită prin analiza roentgenografică.

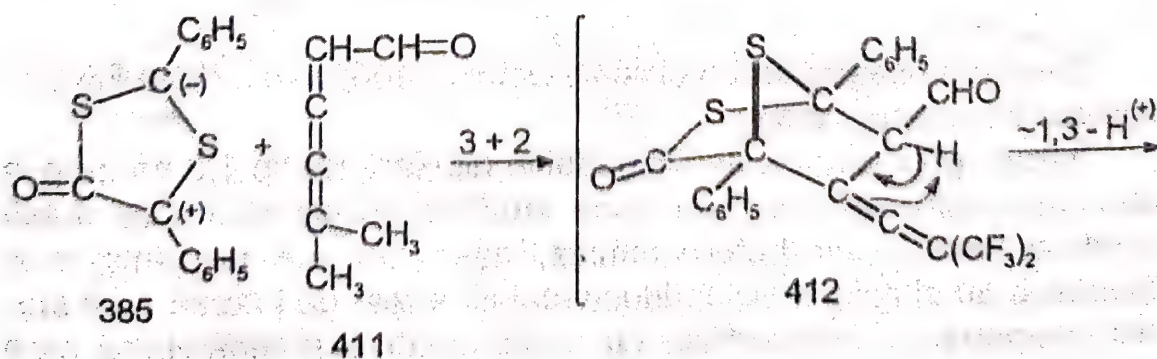
Întrucât prin reacțiile de cicloadiție dipolară de tip 1,3 pe care le dau compuşii mezoionici din clasa studiată cu dipolarofili cu dublă legătură homo- sau heteroatomică, așa cum am prezentat mai înainte, s-au sintetizat cicloadducti stabili, a fost de interes a se studia comportarea dipolarofililor cu dublă legătură homoatomică care

face parte din sistem trienic cumulat față de (385); prin încălzirea lui (385) cu 5,5,5-trifluoro-1,1-difenil-4(trifluorometil)-1,2,3-pentatriena (409) în toluen la fierberea acestuia în decurs de 15 ore se obțin cicloadductul (410) sub forma unor cristale incolore cu randament de 70%:

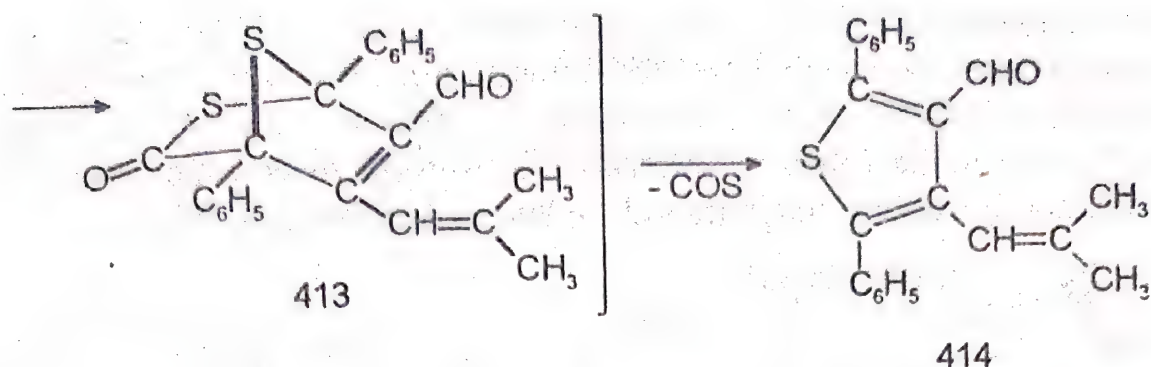


Sinteza 1,4,5,5-tetrafenil-6-/3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)-1-pr-peniliden/-2,7-ditiabicyclo/2.2.1/heptan-3-onei (410) confirmă generalizarea cicloadiției 1,3-dipolare a 1,3-ditiol-4-onelor mezoionice de tipul (385)<sup>198</sup>.

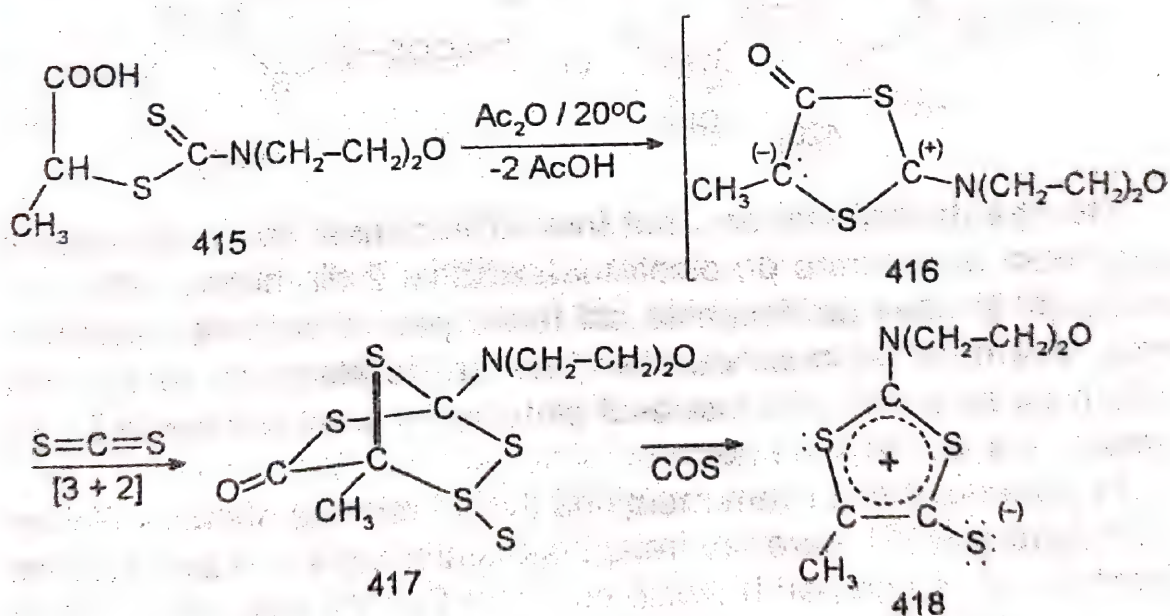
În aceeași lucrare<sup>198</sup> autorii arată că modificând structura dipolarofilului în sensul prezenței grupărilor cu efecte electronice de tip „push-pull” ca în (411) sau 5-metil-2,3,4-hexatrienalul  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}=\text{C}=\text{C}=\text{CHO}$ , 1,3-ditiol-4-ona mezoionică (385) conduce la un cicloadduct prevăzut, dar neizolat, care se izomerizează prin migrarea protonului de la carbonul din ciclu la carbonul izopropilidenic, apoi, prin eliminarea COS conduce la derivatul tetrasubstituit al tiofenului (414):





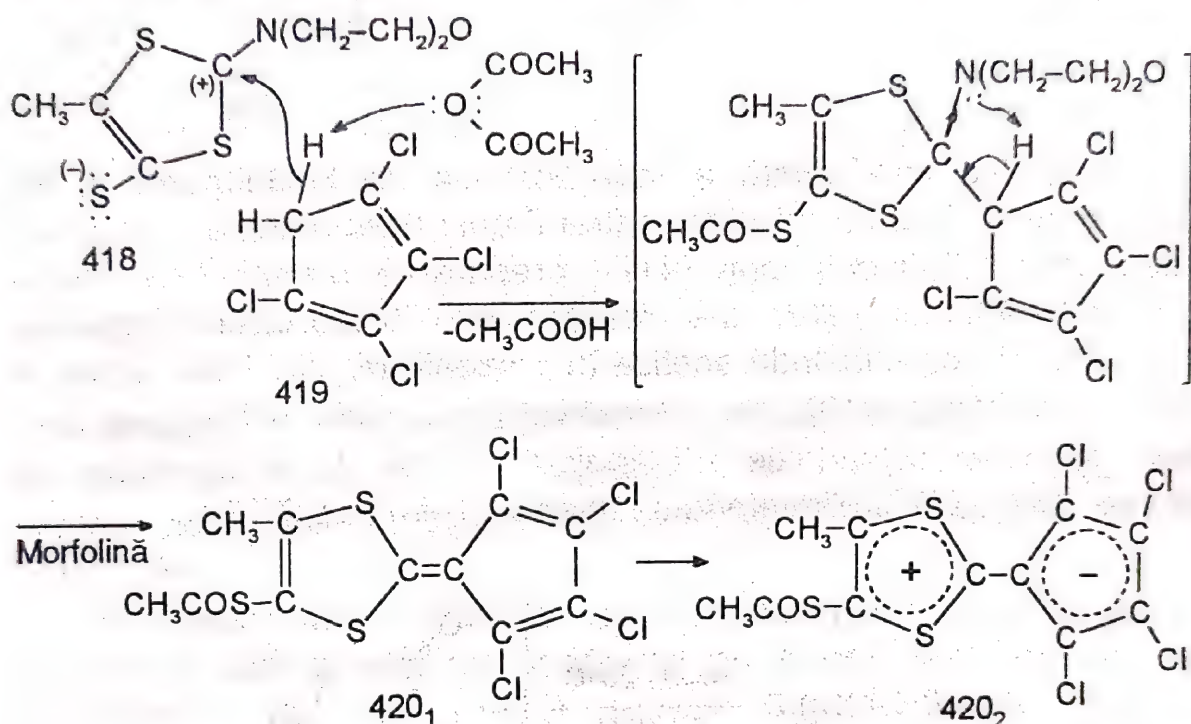


O reacție interesantă a fost descrisă de H. Gotthardt și M. Oppermann<sup>199</sup> în care punctul central îl constituie sinteza și reactivitatea unor 1,3-ditioli-4-tione (417); prepararea 5-metil-2-morfolino-1,3-ditioliu-4-tionei (413) s-a realizat prin anhidrociclodensarea acidului (415) cu anhidridă acetică în prezența disulfurii de carbon la 20°C: s-a obținut (413) prin intermediul compusului (416) care, probabil suferă o cicloadiție 1,3-dipolară urmată de ciclareversie de același tip din (417) eliminându-se în acest ultim caz COS:



Interesul pentru sinteza derivaților de tetratiافلvalentă, donorul consacrat de electroni pentru realizarea complexilor cu transfer de sarcină de tipul „metalului organic” este mobilul prin care H. Gotthardt și M. Oppermann, în lucrarea analizată aici, sintetizează derivați de

1,4-ditiafulvalentă dintre care menționăm compusul (420) care se obține prin interacțiunea 1,3-ditiol-4-tionei mezoionice (418) cu tetraclorociclopentadiena (419) o substanță extrem de sensibilă la acțiunea bazelor slabe (datorită mobilității extrem de mari a hidrogenului din poziția 5), reacție realizată sub acțiunea anhidridei acetice:

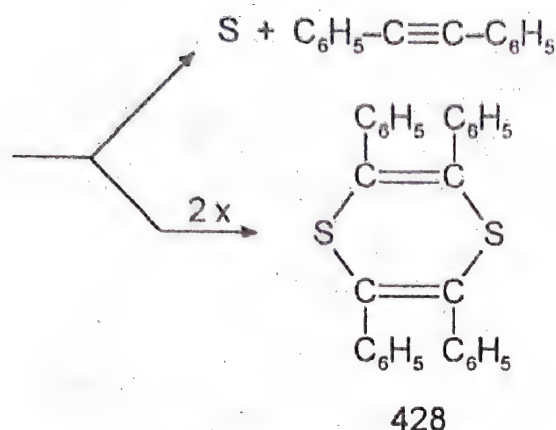


Reacția de mai sus prezintă interes în sensul că se dovedește capacitatea acceptoare de electroni a poziției 2 din heterociclul mezoionic (418) ceea ce deschide căi fertile pentru crearea legăturilor homo- sau heteroatomice cu diferiți donori de electroni; în aceasta credem că se poate afla interesul sinteziștilor pentru compușii mezoionici de acest tip și nu numai.

În această direcție vom menționa lucrări recente ale lui A. Robert și colaboratorii<sup>200,201</sup> care au reușit să sintetizeze tetratiafulvalene substituie atât cu grupări hidrofile cum sînt COOH, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, SH cît și cu grupări lipofile cum ar fi CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> în care n=8, 10, 17; substanța de plecare o constituie 2-piperidino-1,3-ditiol-4-tiona mezoionică (421) care, în poziția 5 posedă un rest alchil cu lanț lung de atomi de carbon (gruparea lipofilă), reacții care sînt raționalizate în schema de mai jos:

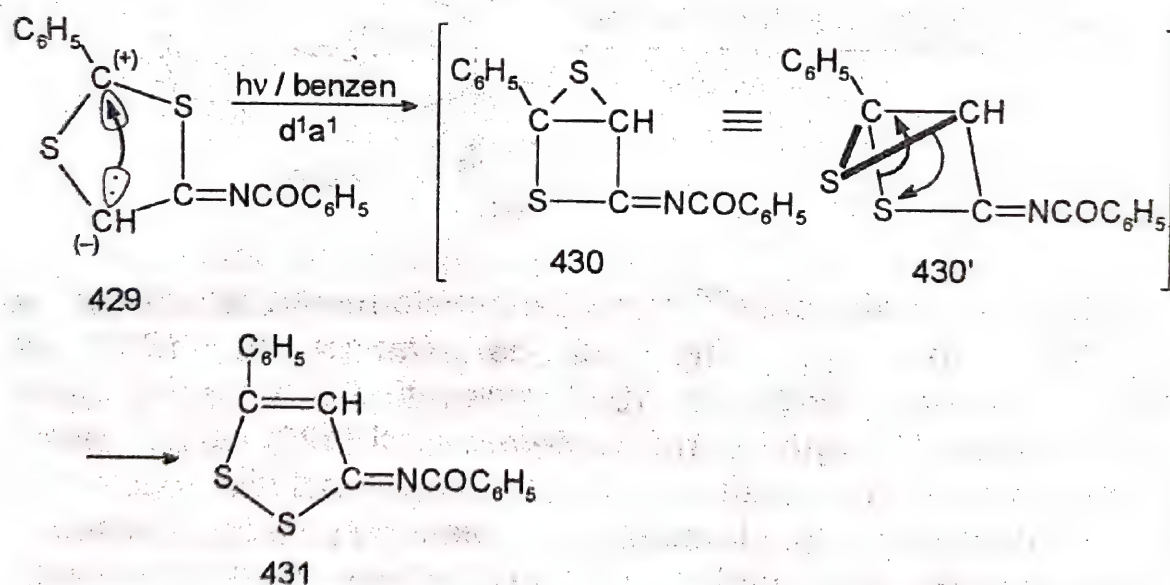






O reacție similară care include eliminarea sulfurii dintr-un intermediar tiirenice am prezentat-o la pagina 183 în cazul iașinonelor care suferă o reacție de desulfurare sub acțiunea sulfurii de sodiu.

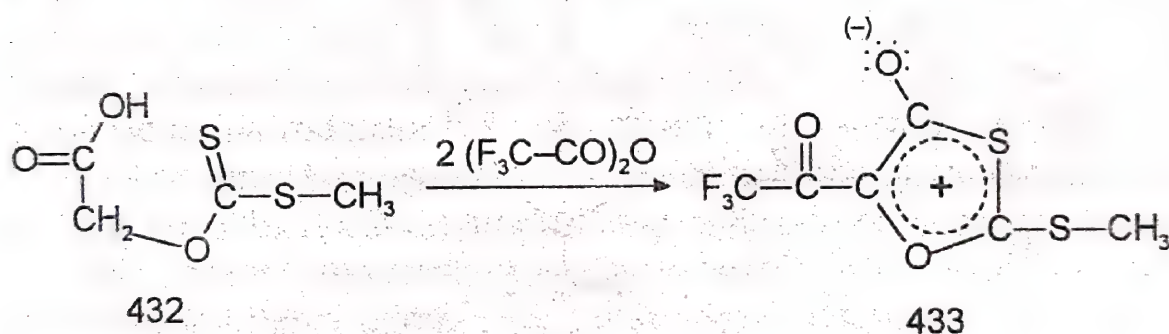
Interesantă este transformarea 1,3-ditiol-4-iminei mezoionice (429) prin iradiere în soluție benzenică, realizată de H.Kato și colaboratorii în anul 1972<sup>203</sup>:



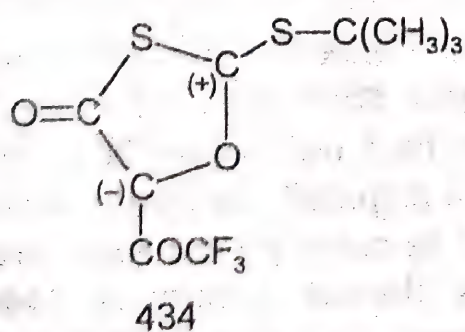


#### IV.2. 1,3-oxatiol-4-one mezoionice (anhidrohidroxizi de 4-hidroxi-1,3-oxatioliu sau 1,3-oxatioliliu-4-olați)

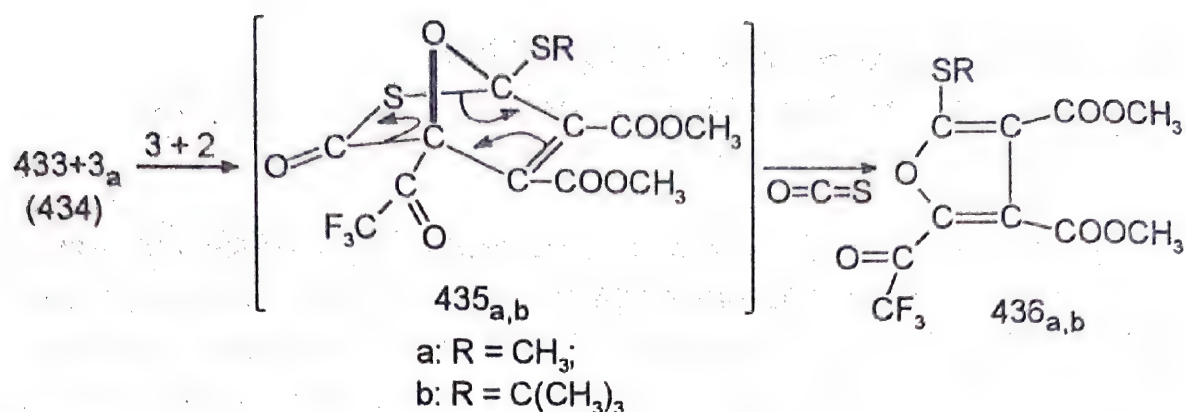
În anul 1982 H. Gotthardt și colaboratorii<sup>204</sup> a reușit să izoleze sub forma unui solid cristalin de culoare galbenă compusul mezoionic (433) și să-l caracterizeze din punct de vedere fizic, spectral, analitic și chimic, compus care fusese obținut doar ca intermediar neizolabil încă din 1978<sup>205,206</sup>. Anhidroheterociclocondensarea acidului metiltio (tiocarboniloxi) acetic (432) s-a realizat sub acțiunea anhidridei trifluoroacetice la temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  în eter; s-a folosit un raport molar acid/anhidridă = 1/2, 17; randamentul procesului a fost de 65% în produs pur recristalizat din benzen/n-hexan:



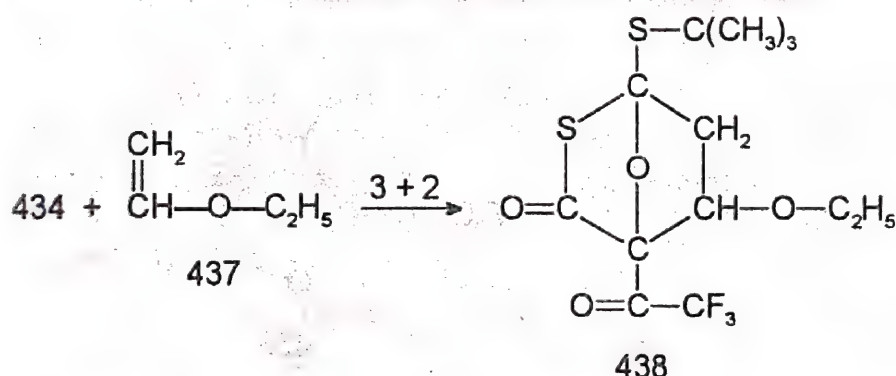
Autorii au obținut cu un randament ceva mai redus 40% și anhidrohidroxidul de 4-hidroxi-2-tert-butiltio-5-trifluoroacetil-1,3-oxatioliu (434) prin anhidroheterociclizarea acidului corespunzător:



Noii compuşii mezoionici reacţionează cu alchine activate prin grupări atrăgătoare de electroni cum este esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic conducând prin schemele consacrate ale reacţiilor de cicloadiţie 1,3-dipolare şi cicloversie de acelaşi tip la derivatul tetra-substituit al furanului (436):



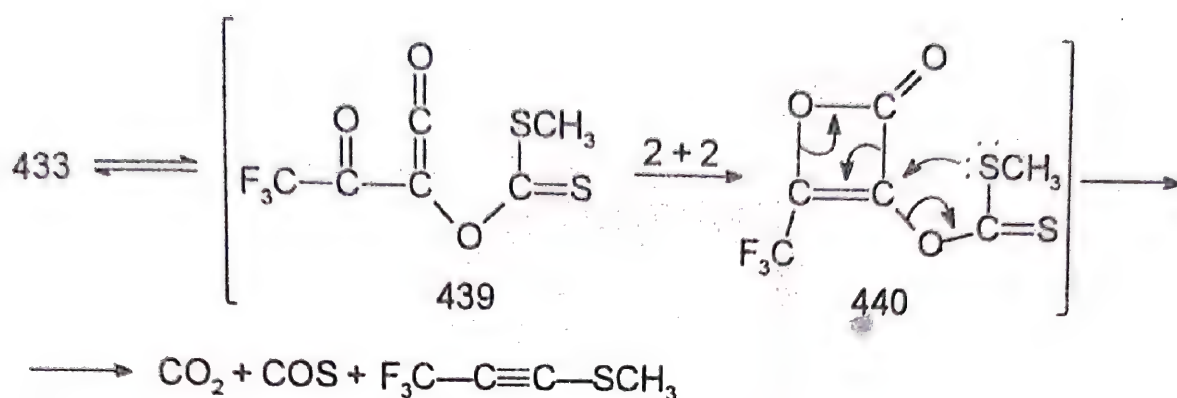
Ca și în alte cazuri, dipolarofilul cu dublă legătură etil-vinileterul (437) folosit în reacția de cicloadiție 1,3-dipolară cu (434) conduce la cicloadductul (438) izolat sub forma unui solid cu p.t. 74-76°C care a putut fi caracterizat:



După schema de mai înainte, autorii au sintetizat 15 derivați de furan<sup>206</sup> utilizând în calitate de dipolarofil pe lângă esterul (3<sub>a</sub>) esterul metilic al acidului propionic, fenilpropioloc, acetyl-fenilacetilena, dibenzoilacetilena.

În 1985, H. Gotthardt și colaboratorii<sup>207</sup> studiază în mod amănunțit 5 1,3-oxatol-4-one mezonice, cele două deja publicate în lucrarea analizată anterior (433 și 434) și încă trei în care la atomul de sulf exociclic se află resturile etil, alil și izopropil. Se remarcă studiul termolizei noilor compuși mezonici la care, pentru explicarea degajării CO<sub>2</sub> se admite formarea unui derivat oxetanonic (440) printr-o cicloadiție de tip 2+2 dintre izomerul de valență (439) al lui (433) care este o cetenă și gruparea carbonilică aflată în aceeași moleculă:





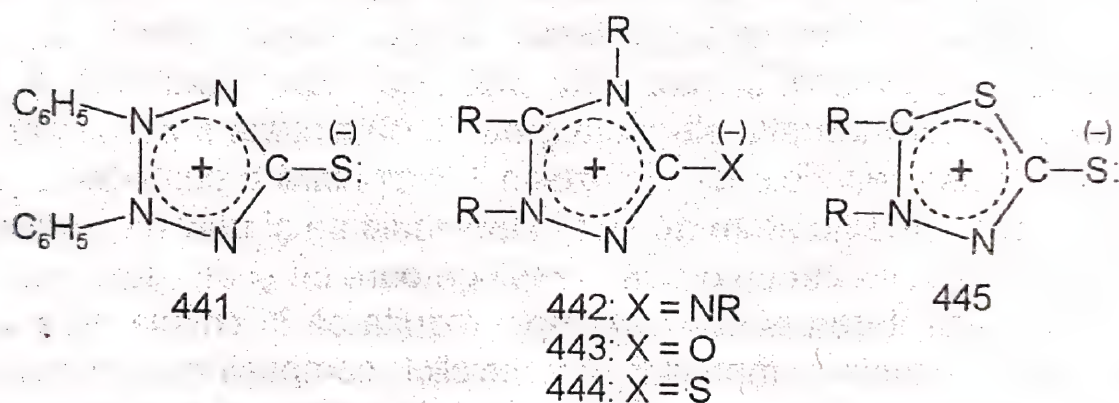
Datorită înaltei regioselectivității și specificității observate în cazul cicloadițiilor 1,3-dipolare ale 1,3-oxatoli-4-onelor mezoionice la alchinele nesimetrice, în lucrarea publicată de asemenea în anul 1985<sup>208</sup> H. Gotthardt și U. Feist remarcă explicarea acestui fenomen cu ajutorul calculelor de orbitali moleculari după care, conform principiului interacțiunii orbitalilor atomici cu coeficienți diferiți, se vor combina „mare-mare” și respectiv „mic-mic”. Este justificată și din punct de vedere teoretic eleganta metodă de sinteză a derivaților de furan pe calea reacțiilor de cicloadiție 1,3-dipolară a compușilor mezoionici conținând un atom de sulf în moleculă ca și unul de oxigen la alchine substituie atât cu grupări respingătoare cât și atrăgătoare.

Din prezentarea acestor exemple rezultă că în chimia organică, mai ales în chimia compușilor heterociclici, compușii mezoionici reprezintă un capitol special atât din punct de vedere al sintezelor prin care aceștia se prepară ca „indivizi” chimici propriu-ziși, cât și din punct de vedere al reactivității lor chimice dovedindu-se valoroase substanțe de plecare pentru obținerea compușilor organici de mare interes practic, farmacologic în special.

Contribuția prezentă se vrea un mic sprijin al acelor care doresc să afle date privind sinteza și reactivitatea compușilor mezoionici.

## POSTFAȚĂ

Cu toate că de la sintetizarea primului compus mezoionic -DE-HIDRODITIZONA (441) - de care E.Fischer și E.Besthorn<sup>209</sup> a trecut mai mult de o sută de ani, se poate spune că abia în zilele noastre interesul pentru această categorie de compuși heterociclici cunoaște o adevărată dezvoltare<sup>210-218</sup>.



Lucrarea lui M.Busch și E.Hedwig<sup>7</sup> constituie, la începutul secolului al douăzecilea, o contribuție de pionierat în studierea sintezei și reactivității chimice ale heterociclorilor cu trei atomi identici (422-444) sau diferiți (445) pentru care de abia în 1938 A. Schöenberg<sup>6</sup> propune structuri dipolare de tipul (3), (441-445). Contribuția decisivă la introducerea termenului de *MEZOIONIC* (simplificarea cuvintelor „mezomer” și „ionic” prin unirea acestora) o au W.Baker, W.Ollis și V.D.Poole<sup>1</sup> care propun „*compus mezoionic se denumește acel compus organic pentru care nu poate fi redată în mod satisfăcător o singură structură covalentă sau dipolară și care posedă un sextet electronic la nivelul celor 5 atomi din heterociclu*”. Descoperirea SIDNONELOR de către J.C.Earl și A.W.Macney în 1935<sup>3</sup>, a MÜNCHNONELOR de către R.Huisgen și colaboratorii în 1964<sup>31</sup> ca



și IAȘINONELOR în 1987<sup>188</sup> reprezintă etape distincte în studierea compușilor mezoionici organici. Compușii mezoionici prezentați în monografia de față servesc ca excelenți precursori pentru „arhitectura” multor compuși heterociclici care posedă nu doar 5 atomi ci 6, 7, 8, 9, și chiar 10 atomi: procedeul de cicloadiție-cicloversie 1,3-dipolară este util în sinteză.

## BIBLIOGRAFIE

1. W.Baker, W.D.Ollis and V.D.Poole, *J.Chem.Soc.* 307 (1949).
2. E.Akermann, *Die Pharmazie*, **22**, 537 (1967).
3. J.C.Earl and A.W.Mackey, *J.Chem.Soc.*, 899 (1935).
4. R.A.Eade and J.C.Earl, *J.Chem.Soc.*, 591 (1946).
5. A.Nickon and E.F.Silversmith, *NOrganic Chemistry –The Name Game. Modern Coined Terms and Their Origins* Pergamon Press, New York, Oxford, Beijing, Frankfurt, p.116 (1987).
6. A.Schönberg, *J.Chem.Soc.*, 824 (1938).
7. H.Busch und E.Hedwig, *Chem.Ber.* **28**, 2635 (1895).
8. J.Hamer and A.Macaluso, *Chem.Rev.* **64**, 473 (1964).
9. W.D.Ollis, S.P.Stanforth and C.A.Ramsden, *Tetrahedron*, **41**, 2239 (1985).
10. W.D.Ollis and C.A.Ramsden *Meso-Ionic Compunds* in A.R.Katritzky Ed. *NAdvances in Heterocyclic Chemistry*, **19**, 1 (1976).
11. E.Tighineanu, Teza de doctorat, Centrul de Chimie organică NC.D.Nenițescu, București, 1978.
12. E.Tighineanu, F.Chiraleu and D.Răileanu, *Tetrahedron*, **36**, 1385 (1980).
13. H.Petride and D.Răileanu, *Rev.Roum.Chim.*, **33**, 729 (1988).
14. T.Kamitani, Y.Saito, T.Teraji, Patent Japonia 7026092 cf. C.A.74: P 13160e (1971).
15. D.P.Cameron and E.N.Wiseman, *J.Med.Chem.* **11**, 820 (1968).
16. R.Pütter, G.Wolfrum, Patent RFG 106521 Ref.Jurn.Khim. 1961 21 L 247
17. Bayer AG Farbenfabriken Patent Anglia 823001 C.A. **54**, 8854 (1960).
18. W.Baker, W.D.Ollis and V.D.Poole, *J.Chem.Soc.*, 1542 (1950).
19. C.Singhal and V.Popoff, *J.Heter.Chem.*, **5**, 217 (1968).
20. V.G.Yashunschij, L.E.Holodov, *J.Org.Khim.*, **32**, 3661 (1962).



21. F.H.C.Stewart, J.Chem.Soc., 58 (1963).
22. F.H.C.Stewart, J.Chem.Soc., 2099 (1963).
23. M.Ohta and M.Masaki, Bull.Chem.Soc.Japan, **33**, 1392 (1960).
24. N.Suciu, Stud.Cercet.Chim. **16**, 117 (1968).
25. J.P.E.Simpson, J.Chem.Soc., 95 (1946).
26. W.Baker and W.D.Ollis, Quart.Rev. **11**, 15 (1957)
27. A.R.Katritzky and J.M.Lagowski "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides" Academic Press, New York, 1971.
28. H.Hill, C.Sutton and F.Longuett-Higgins, J.Chem.Phys., **46**, 244 (1949).
29. S.Petersen and H.Heitzer, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., **9**, 67 (1970).
30. R.M.Moriarty, R.Mukherjee, O.L.Chapman and D.R.Eckroth, Tetr.Letters, 397 (1971).
31. R.Huisgen, H.Gotthardt, H.O.Bayer und F.C.Schaefer, Angew.Chem. **76**, 185 (1964).
32. V.G.Yashunskii, V.F.Vasilieva, Yu.N.Scheinker, Jur.Khim.Obshch. **29**, 2712 (1959).
33. F.H.C.Stewart, Chem.Rev. **64**, 129 (1964).
34. F.-J.Mais, H.Dickopp, B.Middelhaue, H.-D.Martin, D.Mootz and A.Steigel, Chem.Ber., **120**, 275 (1987).
35. R.Huisgen, Chem.Soc.Special Publication Nr.21, 51 (1967).
36. R.Huisgen, Angew.Chem. **75**, 604 (1963).
37. W.H.Edgerton, Patent SUA 2916495/08.12.1959/cf.C.A. **54**: 5694 (1960).
38. J.M.Tien and I.M.Hunsberger, J.Am.Chem.Soc., **83**, 178 (1961).
39. F.Stansfield, J.Chem.Soc., 4781 (1958).
40. V.F.Vasilieva, V.G.Yashunskii, M.N.Shchukina, Jur.Obsch.Kim., **30**, 698 (1960).
41. V.F.Vasilieva, V.G.Yashunhli, M.N.Shchukina, Jur.Obsch.Kim., **31**, 1501 (1961).
42. V.F.Vasilieva, V.G.Yashunskii, M.N.Shchukina, Jur.Ovshch.Kim., **32**, 1446 (1962).
43. V.G.Yashunskii, V.F.Vasilieva, M.N.Shchukina, Jur.Obsch.Kim., **32**, 3107 (1962).
44. R.Huisgen and A.Eckell, Tetr..Letters, **12**, 1, (1960).

45. R.Huisgen, R.Fleischmann and A.Eckell, *Tetr.Letters*, **12**, 5 (1960).
46. R.Huisgen, R.Grashey, P.Laur und H.Leitermann, *Angew.Chem.* **72**, 416 (1960).
47. J.C.Earl, *Rec.Trav.Chim.Pays-Bas*, **75**, 346 (1959).
48. P.Zuman, *Coll.Czech.Chem.Comm.*, **25**, 3265 (1960).
49. W.Baker, W.D.Ollis and V.D.Poole, *J.Chem.Soc.*, 3389 (1950).
50. R.Huisgen, R.Grashey, H.Gotthardt und R.Schmidt, *Angew.Chem.*, **74**, 29, 30 (1962).
51. R.B.Woodward and R.Hoffmann, *J.Am.Chem.Soc.*, **87**, 395 (1965).
52. H.Gotthardt und F.Reiter, *Chem.Ber.*, **114**, 2450 (1981).
53. H.Gotthardt, O.M.Huss und C.M.Weissuhn, *Acta Cryst. B* **38**, 680 (1982).
54. G.Bianchi, C.De Micheli und R.Gandolfi, *Angew.Chem.*, **91**, 781 (1979).
55. H.Gotthardt und F.Reiter, *Chem.Ber.*, **114**, 1737 (1981).
56. H.Ofenberg, *NCurs de Fotochimie Organică* Ed.Univ.«Al.I.Cuza» Iași, p.64-93 (1992).
57. I.Zugrăvescu, M.Petrovanu, *NCicloadiții 3 + 2 dipolare* Ed.Acad.Rom., p.31-51 (1987).
58. H.Gotthardt und R.Huisgen, *Chem.Ber.*, **101**, 552 (1968).
59. R.Huisgen, H.Gotthardt und R.Grashey, *Chem.Ber.*, **101**, 536 (1968).
60. R.Huisgen, und H.Gotthardt, *Chem.Ber.*, **101**, 839 (1968).
61. R.Huisgen, R.Grashey und H.Gotthardt, *Chem.Ber.*, **101**, 829 (1968).
62. H.Gotthardt, R.Huisgen und R.Knorr, *Chem.Ber.*, **101**, 1056 (1968).
63. R.Destro, E.Erba, L.Forti, D.Pocar and D.Scaracella, *Liebigs Ann.Chem.*, 1377 (1985).
64. F.-J.Mais, H.Dickopp, R.Middelhaue, H.-D.Martin, D.Mootz and A.Steigel, *Chem.Ber.*, **120**, 275 (1987).
65. H.Kato, T.Kobayahi, K.Horie, K.Oguri and M.Moriwaki, *J.Chem.Soc.-Perkin Trans. I*, 1055 (1993).
66. H.kato, T.Kobayaski, K.Tokue and S.Shirasawa, *J.Chem.Soc., -PerkinTrans. I*, 1617 (1993).
67. H.Kato, T.Kobayashi, M.Ciobanu, H.Iga and A.Akutu, lucrare prezentată la cel de-al 25-lea Congres de Chimia Heterociclorilor, Tokyo, 1994.
68. M.Hashimoto and M.Obta, *Bull.Chem.Soc.Japan.*, **34**, 668 (1961).



69. K.Hoegerle, *Helv.Chim.Acta*, **41**, 548 (1958).
70. D.Mackay and L.L.Wong, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 621 (1974).
71. J.Sandstrom and I.Wennerbeck, *Acta Chem.Scand.*, **20**, 57 (1966).
72. A.Ya.Lazaris, *Jur.Org.Khim.SSSR*, **3**, 1856 (1967).
73. R.Grahey, N.Keramaris and M.Baumann, *Tetr.Letters*, 5087 (1970).
74. A.Ya.Lazaris, A.N.Egorokin, *Jur.Org.Khim.SSSR*, **8**, 1569 (1972).
75. R.Grahey, M.Baumann and R.Hamprecht, *Tetr.Letters*, 5083 (1970).
76. G.V.Boyd, and M.D.Harms, *J.Chem.Soc.(C)*, 807 (1970).
77. K.-H.Schenk, *Lucrare de diplomă, Universitatea Wuppertal*, 1982.
78. H.Gotthardt und K.-H.Schenk, *Chem.Ber.*, **118**, 403 (1985).
79. R.Huisgen, H.Gotthardt und H.O.Bayer, *Angew.Chem.*, **76**, 185 (1964).
80. V.G.Yahunskii i L.E.Holodov, *Usp.Khim.*, **49**, 54 (1980).
81. M.Gotz and K.Grozingen, *Tetrahedron*, **27**, 4449 (1971).
82. Z.A.Olovanisnikova, B.I.Briantev, I.S.Sliusarenko i V.G.Yashunskii, *Khim.Geter.Soed.* 1198 (1975).
83. R.A.Alsuler, T.A.Kovalenko, L.E.Holodov, M.K.Polievtov, *Khim.-Parm.Jur.* 20 (1976).
84. V.G.Yashunskii, O.I.Samoilova, L.E.Holodov, *Jur.Obshch.Khim.*, **34**, 2050 (1964).
85. V.G.Yashunskii, V.S.Fedorovici, *Jur.Obshch.Khim.*, **34**, 3075 (1964).
86. S.A.Zotova, V.G.Yashunskii, *Jur.Org.Khim.*, **1**, 2218 (1965).
87. S.A.Zotova, V.G.Yashunskii, *Jur.Org.Khim.*, **3**, 1889 (1967).
88. Y.Saito, T.Teraji and T.Kamiya, *Tetrah.Letters*, 2893 (1971).
89. L.E.Holodov i V.G.Yashunskii, *Jur.Obshch.Khim.*, **35**, 1551 (1965).
90. P.Brookes and J.Walker, *J.Chem.Soc.*, 4409 (1947).
91. L.B.Kier, L.E.Fox, D.Dhawan and J.W.Waters, *Nature*, **195**, 818 (1962).
92. M.Negwer *Organisch-chemische Arzneimittel und Ihre Synonyma* Akademie Verlag, Berlin 3576 (1978).
93. B.G.Ugarkar, B.V.Badami and G.S.Puranik, *Arch.Pharm.* **312**, 977 (1979).
94. C.V.Greco, J.Tobias and L.B.Kier, *J.Heter.Chem.*, 160 (1967).
95. H.U.Daeniker and J.Druey, *Helv.Chim.Acta*, **45**, 2426 (1962).
96. P.P.Pattananshetti, B.V.Badami and G.S.Puranik, *Arch.Pharm.*, **316**, 334 (1983).

97. H.D.Dakin and R.Wes, *J.Biol.Chem.*, **78**, 91 (1928).
98. R.Knorr und R.Huisgen, *Chem.Ber.*, **103**, 2598 (1970).
99. H.C.Bayer, R.Huisgen, R.Knorr und F.C.Schaefer, *Chem.Ber.*, **103**, 2581 (1970).
100. A.Lawson and D.H.Miles, *J.Chem.Soc.*, 2865 (1959).
101. G.Singh and S.Singh, *Tetrah.Letters*, 3789 (1964).
102. C.V.Greco, R.P.Gray and V.G.Groe, *J.Org.Chem.*, **32**, 4101 (1967).
103. W.D.Burrows, *J.Org.Chem.*, **31**, 3435 (1966).
104. G.V.Boyd, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1410 (1968).
105. G.V.Boyd and P.H.Wright, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.I*, 909 (1972).
106. H.Gotthardt, R.Huisgen and H.O.Bayer, *J.Am.Chem.Soc.*, **92**, 4340 (1970).
107. R.Huisgen, E.Funke, F.C.Schaefer und R.Knorr, *Angew.Chem.* **79**, 321 (1967).
108. R.Huisgen, H.Gotthardt, H.O.Bayer und F.C.Schaefer, *Chem.Ber.* **103**, 2611 (1970).
109. R.Huisgen, R.Grashey and E.Steingruber, *Tetrah.Letters*, 1441 (1963).
110. R.Huisgen, H.Gotthardt and H.O.Bayer, *Tetrah.Letters*, 481 (1964).
111. H.Gotthardt, R.Huisgen and F.C.Schaefer, *Tetrah.Letters*, 487 (1964).
112. H.Gotthardt und R.Huisgen, *Chem.Ber.* **103**, 2625 (1970).
113. H.Gotthardt and B.Christi, *Tetrah.Letters*, 4751 (1968).
114. R.Knorr, R.Huisgen und G.K.Staudinger, *Chem.Ber.*, **103**, 2639 (1970).
115. C.A.Maryanoff, C.B.Kharash, I.J.Turchi, E.R.Corey and B.E.Maryanoff, *J.Org.Chem.*, **54**, 3790 (1989).
116. A.Padwa *New Synthetic Methods* vol.5, Verlag Chemie, New York, p.25 (1979).
117. A.Padwa, H.L.Gingrich and R.Lim, *Tetrah.Letters*, 3419 (1980).
118. A.Padwa, H.L.Gingrich and R.Lim, *J.Org.Chem.*, **47**, 2447 (1982).
119. H.Meier, H.Heimgartner und H.Schmid, *Helv.Chim.Acta*, **60**, 1087 (1977).
120. J.H.Bieri, H.Meiri, und H.Heimgartner, *Helv.Chim.Acta*, **61**, 1091 (1978).
121. E.Tighineanu, P.Chiraleu and D.Răileanu, *Tetrah.Letters*, 1887 (1978).
122. E.Tighineanu, F.Chiraleu and D.Răileanu, *Tetrahedron*, **36**, 1385 (1980).



123. H. Petride and D. Răileanu, *Rev. Roum. Chim.*, **33**, 729 (1988).
124. E. Tighineanu and D. Răileanu, *Rev. Roum. Chim.*, **37**, 1307 (1992).
125. R. Huisgen, E. Funke, H. Gotthardt und H.-L. Panke, *Chem. Ber.* **104**, 1532 (1971).
126. E. Funke, R. Huisgen und F. C. Schaefer, *Chem. Ber.*, **104**, 1550 (1971).
127. R. Huisgen, E. Funke, F. C. Schaefer, H. Gotthardt and E. Brunn, *Tetrah. Letters*, 1809 (1967).
128. K. T. Potts, S. J. Chen and J. Szmuszkowicz, *J. Org. Chem.*, **42**, 2525 (1977).
129. R. Huisgen und T. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **29** (1978).
130. T. Schiba and H. Kato, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **43**, 3941 (1970).
131. W. Friederichson, W.-D. Schroer und T. Debaerdenaeker, *Liebigs Ann. Chem.* **1836** (1980).
132. W. Friederichsen, W.-D. Schroer und T. Debaerdemaeker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850** (1980).
133. M. Hamaguchi and T. Ibata, *Tetrah. Letters*, 4475 (1974).
134. T. Ibata, M. Hamaguchi and H. Kiyohara, *Chem. Lett.* **21** (1975).
135. M. Hamaguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **24** (1978).
136. M. Hamaguchi and T. Ibata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **230** (1980).
137. M. Hamaguchi and T. Nagai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **726** (1985).
138. B. P. Coppola, M. C. Noe, D. J. Schwartz, R. L. Il Abond and B. M. Trost, *Tetrahedron*, **50**, 93 (1994).
139. K. T. Potts and S. Husain, *J. Org. Chem.*, **37**, 2049 (1972).
140. K. T. Potts, J. Baum, E. Houghton, D. N. Roy und U. P. Singh, *J. Org. Chem.*, **39**, 3619 (1974).
141. K. T. Potts, J. Baum, S. K. Datta and E. Houghton, *J. Org. Chem.*, **41**, 813 (1976).
142. A. Padwa, D. L. Hertzog, W. R. Nadler, M. H. Osterhout and A. T. Price, *J. Org. Chem.*, **59**, 1418 (1994).
143. M. H. Osterhut, W. R. Nadler and A. Padwa, *Synthesis*, **123** (1994).
144. A. Chinine, S. Sato, T. Mase and M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **42**, 2310 (1969).
145. J. P. Freeman, M. J. Haddadin, W. H. Rastatter and T. Chancellor, *Tetrah. Letters*, 815 (1982).
146. M. J. Haddadin, A. M. Kattarn and J. P. Freeman, *J. Org. Chem.* **47**, 723 (1982).



147. M.J.Haddadin and H.T.Tannus, *Heterocycles*, **22**, 773 (1984).
148. M.E.Maier and K.Evertz, *Tetrah.Letters*, 1677 (1988).
149. M.E.Maeier and B.Schoffling, *chem.Ber.* **122**, 1081 (1989).
150. A.Padwa, D.L.Herzog and R.L.Chinn, *Tetrah.Letters*, 4077 (1989).
151. M.P.Doyle, R.J.Pieters, j.Taonton. H.Q.Pho, A.Padwa, D.L.Herzog and L.Precedo, *J.Org.Chem*, **56**, 820 (1991).
152. D.L.Herzog, D.J.Austin, W.R.Nadler and A.Padwa, *Tetrah.Letters*, 4731 (1992).
153. A.Padwa and D.L.Herzog, *Tetrahedon*, **49**, 2589 (1993).
154. L.J.Mathias and D.R.Moore, *J.Am.Chem.Soc.*, **107**, 5817 (1985).
155. D.R.Moore and L.J.Mathias, *Macromolecules*, **19**, 1530 (1986).
156. D.R.Moore and L.J.Mathias, *J.Org.Chem.*, **52**, 1599 (1987).
157. K.T.Potts in A.Padwa Ed. *N1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* "Wiley – Interscience, New York, 1984.
158. D.L.Herzog, W.R.Nadler, Z.J.Zhang and A.Padwa, *Tetrah.Letters*, 5877 (1992).
159. K.T.Potts, E.Houghton, U.P.Singh, *J.Org.Chem.*, **39**, 3627 (1974).
160. K.T.Potts, S.J.Chen., J.L.Marshall, *J.Org.Chem.*, **42**, 1633 (1977).
161. H.Singh and C.S.Gandhi, *Indian J.Chem.*, **16 B**, 331 (1978).
162. M.Baudy and A.Robert, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 23 (1967).
163. M.Baudy, A.Robert and A.Foucaud, *J.Org.Chem.*, **43**, 3732 (1978).
164. T.Takido and K.Itabahi, *Synthesis*, 430 (1985).
165. R.Huisgen, E.Funke, F.C.Schaefer, H.Gotthardt and E.Brunn, *tetrah.Letters*, 1809 (1967).
166. A.Souizi and A.Robert, *Synthesis*, 1059 (1982).
167. A.Souizi and A.Robert, *Tetrahendron*, **40**, 1817 (1984).
168. M.Bssaibis, A.Robert and A.Souizi, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 998 (1993).
169. H.Gothardt and W.Pflaumbaum, *Chem.Ber.*, **120**, 1017 (1987).
170. K.T.Potts and P.Murphy, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1348 (1984).
171. A.Padwa, F.R.Kinder, W.R.Nadler and L.Zhi, *Heterocycles*, **35**, 367 (1993).
172. P.Areces, M.Avalos, R.Babino, L.Gonzales, J.L.Jimenes, M.M.Mendez and J.C.Palacios, *Tetrah.Letters*, **34**, 2999 (1993).



173. K.T.Potts, M.O.Dery, W.H.Juzukouis, *J.Org.Chem.*, **54**, 1077 (1989).
174. T.Sheradsky and N.Iltzhak, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.I*, 2389 (1992).
175. T.Sheradsky and D.Zbaida, *Tetrah.Letters*, 1639 (1981).
176. K.T.Potts, K.G.Bordeaux, W.R.Khenling and R.L.Salsburg, *J.Org.Chem.*, **50**, 1677 (1985).
177. A.Caşcaval, *Liebigs Ann.Chem.* 669 (1981).
178. A.Caşcaval, *Bul.Inst.Polit.Iaşi*, XXVIII, fasc.1-4, 83 (1982).
179. E.Campaigne and N.W.Jacobs, *J.Org.Chem.* **29**, 1703 (1964).
180. E.Campaigne and R.D.Hamilton, *J.Org.Chem.*, **29**, 1711 (1964).
181. Y.Yeno and M.Okawara, *Synthesis*, 182 (1979).
182. J.Ferraris, D.O.Cowan, V.Walutka and J.H.Pearlstein, *J.Am.Chem.Soc.*, **95**, 98 (1973).
183. N.Lozaç' h and M.Stavaux NI,3-Dithiolium Ion" în A.R.Katrizky and A.J. Boulton Ed.N"Advances in Heterocyclic Chemistry" Academic Press, New York, vol.27, p.199-239 (1980).
184. F.Bertho, A.Roberl, P.Batail et P.Robin, *Tetrahedron*, **46**, 433 (1990).
185. D.Lorcy, M.-P.Le Paillard and A.Robert, *Tetrah.Letters*, **34**, 5289 (1993).
186. A.Caşcaval, C.Radu, *Brevet România nr.90674/26.04.1986*.
187. A.Caşcaval, M.Nechifor, *Brevet România nr.90938/25.05.1986*.
188. A.Caşcaval, *Bul.Inst.Polit.Iaşi*, XXXIII, fasc.1-4, 47 (1987).
189. Ng.P.Buu-Hoi, Ng.D.Xuong and D.Lavit, *J.Chem.Soc.*, 1034 (1954).
190. Ng.P.Buu-Hoi and D.Lavit, *J.Chem.Soc.*, 18 (1955).
191. A.Caşcaval şi V.Bârboiu, *Brevet România nr.82556/26.02.1983*.
192. A.Caşcaval, *Brevet România nr.91541/25.09.1986*.
193. M.Ohta and M.Sugiyama, *Bull.Chem.Soc.Japan*, **38**, 59 (1965).
194. K.T.Potts and U.P.Singh, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.* 569 (1969).
195. H.Gotthardt and B.Christl, *Tetrah.Letters*, 4743, 4747, 4751 (1968).
196. H.Gotthardt und O.M.Huss, *Liebigs Ann.Chem.*, 347 (1981).
197. H.Gotthardt, O.M.Huss und S.Schoy-Triebensee, *Chem.Ber.*, **114**, 285(1981).
198. H.Gotthardt und R.Jung, *Chem.Ber.*, **118**, 348 (1985).
199. H.Gotthardt und M.Oppermann, *Tetrah.Letters*, **26**, 1627 (1985).
200. F.Bertho, A.Robert, P.Batail et P.Robin, *Tetrahedron*, **46**, 433 (1990).



201. D.Lorey, M.-P.Le Paillard and A.Robert, *Tetrah.Letters*, **34**, 5289 (1993).
202. H.Kato, M.Kawamura, T.Shiba and M.Ohta, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 959 (1970).
203. H.Kato, T.Shiba and Y.Miki, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 498 (1972).
204. H.Gotthardt, S.Schoy-Tribbensee und U.Feist, *Angew.Chem.* **94**, 797 (1982).
205. H.Gotthardt und C.M.Weisshuhn, *Chem.Ber.*, **111**, 2021 (1978).
206. H.Gotthardt, C.M.Weisshuhn und K.Dorhofer, *Chem.Ber.* **111**, 3336 (1978).
207. H.Gotthardt, U.Feist und S.Schoy-Tribbensee, *Chem.Ber.*, **118**, 774 (1985).
208. H.Gotthardt und U.Feist, *Chem.Ber.*, **118**, 785 (1985).
209. E.Fischer und E.Bestheron, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **212**, 316 (1882).
210. C.G.Newton and C.A.Ramsden, *Tetrahedron*, **38**, 2965 (1982).
211. H.Kato, K.Tani, H.Kurumisawa and Y.Tamura, *Heter.* **26**, 1313 (1987).
212. H.Kato, K.Wakao, A.Yamada and Y.Mutoh, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.I*, 189 (1988).
213. H.Kato, S.-Z.Wang and N.Nakano, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.I*, 361 (1989).
214. H.Kato, S.Toda, Y.Arikawa, M.Masuzawa, M.Hashimoto, K.Ikoma, S.-Z.Wang and A.Miyasaka, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.I*, 2035 (1990).
215. H.Kato, T.Kobayashi, K.Horie, K.Oguri and M.Moriwaki, *J.Chem.Soc.Perkin Trans. I*, 1055 (1993).
216. H.Kato, T.Kobayashi, K.Tokue and S.Shirasawa, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.I*, 1617 (1993).
217. T.Kobayashi, M.Minemura and H.Kato, *Heter*, **40**, 311 (1995).
218. R.Sustmann, *Heter.* **40**, 1 (1995).

